

AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE  
SCHWERPUNKT: GEBURTSHILFE  
PROF. DR. BIRGIT SEELBACH-GÖBEL  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

# **ERGEBNISSE DER ASSISTIERTEN REPRODUKTION NACH FRÜH ERKANNTEN GESTATIONSDIABETES**

Inaugural –Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Glenys Girbong Gumne

2015



AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE  
SCHWERPUNKT: GEBURTSHILFE  
PROF. DR. BIRGIT SEELBACH-GÖBEL  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

# **ERGEBNISSE DER ASSISTIERTEN REPRODUKTION NACH FRÜH ERKANNTEN GESTATIONSDIABETES**

Inaugural –Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Glenys Girbong Gumne

2015

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Monika Bals-Pratsch
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Martina Müller-Schilling
Tag der mündlichen Prüfung:	10.06.2015

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>viii</b>
<b>1 Gestationsdiabetes (GDM)</b>	<b>1</b>
1.1 Einleitung . . . . .	1
1.2 Geschichte . . . . .	2
1.3 Epidemiologie . . . . .	5
1.4 Risikofaktoren . . . . .	6
1.4.1 Allgemeine Risikofaktoren . . . . .	6
1.4.2 Polyzystisches Ovarialsyndrom (PCOS) . . . . .	8
1.5 Pathophysiologie . . . . .	11
1.5.1 Physiologische Insulinresistenz bei Schwangeren . . . . .	11
1.5.2 Besonderheiten in der Kinderwunschbehandlung . . . . .	12
1.5.3 Pathogenese . . . . .	13
1.6 Klinik . . . . .	14
1.7 Screening und Diagnostik . . . . .	15
1.7.1 Screening-Methoden . . . . .	15

1.7.2	Diagnostisches Vorgehen . . . . .	16
1.8	GDM-assoziierte Risiken/Komplikationen und Folgen . . . . .	17
1.8.1	Kurz- und langfristige Folgen für die Mutter . . . . .	17
1.8.2	Kurz- und langfristige Folgen für den Feten/das Kind . . . . .	19
1.9	Therapie des GDM . . . . .	20
1.9.1	Ernährungsumstellung und körperliche Aktivität . . . . .	21
1.9.2	Blutglukose-Kontrolle . . . . .	22
1.9.3	Medikamentöse Therapie . . . . .	22
<b>2</b>	<b>Eigene Studie</b>	<b>25</b>
2.1	Fragestellung . . . . .	25
2.2	Patientinnen . . . . .	25
2.2.1	Auswahlkriterien . . . . .	25
2.2.2	Patientinnencharakteristik . . . . .	27
2.2.3	Konzeptionsart und Geburt . . . . .	29
2.3	Methoden . . . . .	32
2.3.1	Datenerfassung . . . . .	32
2.3.2	PCOS Diagnostik . . . . .	32
2.3.3	Oraler Glukosetoleranz-Test (OGTT) und Insulinresistenz (IR)	33
2.3.4	Management des GDM . . . . .	37
2.4	Laboruntersuchungen . . . . .	38
2.5	Statistik . . . . .	38

<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>41</b>
3.1	Patientinnen . . . . .	41
3.1.1	Sterilität . . . . .	41
3.1.2	Alter . . . . .	42
3.1.3	BMI . . . . .	42
3.1.4	PCOS und Insulinresistenz . . . . .	42
3.1.5	Insulinsensitivitätsindex . . . . .	43
3.1.6	Nebendiagnosen . . . . .	43
3.1.7	Medikation . . . . .	44
3.2	Konzeptionsart . . . . .	45
3.3	Schwangerschaftsverlauf . . . . .	45
3.3.1	Gestationsdiabetes und IGT . . . . .	46
3.4	Aborte . . . . .	47
3.5	Geburten . . . . .	47
3.5.1	Kinderzahl . . . . .	48
3.5.2	Geburtsstermin . . . . .	48
3.5.3	Geburtsmodus . . . . .	49
3.5.4	Geburtsgewicht . . . . .	49
3.6	Gesundheitszustand der Kinder . . . . .	51
3.6.1	Fehlbildungen . . . . .	51
3.6.2	Kinderklinik . . . . .	52
3.7	Familienanamnese . . . . .	53

<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>55</b>
4.1	Gestationsdiabetes und Risikofaktoren . . . . .	55
4.1.1	Adipositas . . . . .	56
4.1.2	Alter der Mütter . . . . .	57
4.1.3	Mehrlingsschwangerschaften . . . . .	57
4.1.4	Prävalenz des Gestationsdiabetes . . . . .	58
4.1.5	PCOS und Insulinresistenz . . . . .	59
4.1.6	PCOS und Gestationsdiabetes . . . . .	59
4.2	BMI und Insulinresistenz . . . . .	60
4.3	OGTT . . . . .	61
4.4	Aborte . . . . .	62
4.4.1	Fehlbildungen . . . . .	64
4.5	Kinderzahl und Geburtstermin (Kindliche Morbidität) . . . . .	65
4.5.1	Frühgeburt . . . . .	65
4.5.2	Geburtsgewicht . . . . .	65
4.6	Geburtsmodus . . . . .	68
4.7	Orale Antidiabetika und GDM . . . . .	69
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>71</b>



# Abbildungsverzeichnis

1.1	Prävalenz des GDM in Deutschland . . . . .	5
1.2	Algorithmus zur Diagnose eines GDM . . . . .	18
2.1	Abfolge der Untersuchungen . . . . .	40
3.1	Altersverteilung . . . . .	42
3.2	Adipositas . . . . .	43
3.3	ISI und BMI . . . . .	44
3.4	Nebendiagnose . . . . .	45
3.5	Frühgeburten . . . . .	48
3.6	Geburtsmodus . . . . .	49
3.7	Geburtsgewichte . . . . .	50
3.8	Gestationsalter und Geburtsgewicht . . . . .	51



# Tabellenverzeichnis

1.1	Entwicklung der Grenzwerte zur Definition des Gestationsdiabetes .	4
1.2	Diagnosekriterien des PCOS . . . . .	9
1.3	Diagnosekriterien des GDM . . . . .	17
2.1	BMI-Klassifikation nach WHO . . . . .	28
2.2	WHO-Klassifikation des Gestationsalters . . . . .	31
2.3	WHO-Klassifikation des Geburtsgewichts . . . . .	31
2.4	Bewertung des homeostatic model assessment Index . . . . .	34
2.5	Serum Normwerte der bestimmten Lipide . . . . .	34
2.6	Carpenter und Coustan Grenzwerte zur Bewertung des OGTTs . . .	35
2.7	Gewichtsadaptierte Dosierung von Metformin . . . . .	36
2.8	Blutglukose Zielwerte . . . . .	38
2.9	Normwerte untersuchter Hormone . . . . .	39
3.1	Primäre und sekundäre Sterilität . . . . .	41
3.2	Risikofaktoren für einen Abort . . . . .	47
3.3	Einweisungsdiagnosen . . . . .	52



# Abkürzungsverzeichnis

<b>ART</b>	Assistierte Reproduktionstherapie
<b>ACOG</b>	American College of Obstetricians and Gynecologists
<b>ADA</b>	American Diabetes Association
<b>AES</b>	Androgen Excess Society
<b>AQUA</b>	Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen
<b>ASRM</b>	American Society of Reproductive Medicine
<b>BMI</b>	Body-Mass-Index
<b>DDG</b>	Deutsche Diabetes Gesellschaft
<b>DGGG</b>	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>ELBW</b>	Extremely low birth weight
<b>ESHRE</b>	European Society of Human Reproduction and Embryology
<b>ET</b>	Embryotransfer
<b>EUG</b>	Extrauterin gravidität
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FKDB</b>	Fachkommission Diabetes in Bayern
<b>FREG</b>	Früh einsetzender Gestationsdiabetes

<b>GDM</b>	Gestationsdiabetes
<b>GnRH</b>	Gonadotropin-Releasing-Hormon
<b>HAPO</b>	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome
<b>HBW</b>	High birth weight
<b>IADPSG</b>	International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group
<b>ICSI</b>	Intracytoplasmatische Spermieninjektion
<b>IGT</b>	Impaired glucose tolerance
<b>IR</b>	Insulinresistenz
<b>IUGR</b>	Intrauterine growth restriction
<b>IUI</b>	Intrauterine Insemination
<b>IVF</b>	In-vitro-Fertilisation
<b>KiGGS</b>	Kinder- und Jugendgesundheits-Survey
<b>LBW</b>	Low birth weight
<b>LH</b>	Luteinisierendes Hormon
<b>NBW</b>	Normal birth weight
<b>NDDG</b>	National Diabetes Data Group
<b>NIH</b>	National Institute of Health
<b>OGTT</b>	Oraler Glukosetoleranztest
<b>OI</b>	Ovulationsinduktion
<b>PCOS</b>	Polyzystisches Ovarialsyndrom
<b>RIF</b>	Repeated implantation failure
<b>RSA</b>	Recurrent spontaneous abortion
<b>SGA</b>	Small for gestational age

**SHBG** Sexualhormon-bindendes Globulin

**VLBW** Very low birth weight

**WHO** World Health Organization





# Kapitel 1

## Gestationsdiabetes (GDM)

### 1.1 Einleitung

Gestationsdiabetes (auch als GDM oder Diabetes mellitus Typ 4 bezeichnet) ist mit zunehmender Tendenz eine der häufigsten Begleiterkrankungen der Schwangerschaft und kann, wenn nicht rechtzeitig diagnostiziert, gefährliche Folgen für Mutter und Kind haben. Unterschiedlich definierte Glukosebelastungen und dabei verwendete uneinheitliche Grenzwerte zur Beurteilung einer gestörten Glukosetoleranz sind dafür verantwortlich, dass der Begriff Gestationsdiabetes in der Vergangenheit unscharf definiert und nicht immer einheitlich verwendet wurde.

Unsere Studie fand im Zeitraum zwischen 2008 und 2011 statt. Die gültige Definition des Gestationsdiabetes zu dieser Zeit basierte auf den von Carpenter und Coustan errechneten Grenzwerten (Carpenter & Coustan, 1982), die von der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) übernommen wurden. Ein GDM liegt demnach dann vor, wenn mindestens 2 der 3 Grenzwerte von Carpenter und Coustan erreicht oder überschritten werden (nüchtern 95 mg/dl, nach oraler Belastung mit 75 g Glukose 180 mg/dl (nach 1 h) oder 155 mg/dl (nach 2 h)). Bei Überschreitung von nur einem Grenzwert sprach man von einer eingeschränkten Glukosetoleranz (Impaired glucose tolerance, IGT).

Die International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG), eine Kommission bestehend aus Experten aus 40 Ländern, empfahl 2010 eine neue

Definition (Metzger, 2010) basierend auf den Daten der Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Studie (HAPO Study Cooperative Research Group, 2009). Hier-nach sollte jede Frau, die bislang keinen manifesten Diabetes zeigte, mit 75 g Glukose zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche belastet werden. Ein Gestationsdiabetes liegt nach der IADPSG dann vor, wenn der intravenös gemessene Nüchternblutzuckerwert zwischen 92-125 mg/dl liegt oder nach Belastung 180 mg/dl (nach 1 h) oder 153 mg/dl (nach 2 h) erreicht oder überschreitet. Ebenso als Gestationsdiabetes (GDM) gilt eine Nüchtern-Glukose von 92-125 mg/dl (5,1-6,9 mmol/l) vor der 24. SSW bei der Zweitmessung. Eine Zweitmessung der Nüchtern-Glukose wird dann durchgeführt, wenn vor der 24. SSW die Gelegenheits-Glukose über 200 mg/dl oder die Nüchtern-Glukose über 92 mg/dl lag. Damit fallen ein manifester Typ-1- oder Typ-2-Diabetes mellitus (Nüchternzuckerwert > 125 mg/dl) oder spezifische Diabetesformen, die erstmals während der Schwangerschaft diagnostiziert werden, nicht mehr unter die Definition des Gestationsdiabetes. Ebenfalls wurde die Unterscheidung zwischen Gestationsdiabetes und IGT fallengelassen, d.h. die Diagnose GDM ist bereits mit einem erhöhten Glukosewert möglich. Diese Definition des Gestationsdiabetes wird von der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der American Diabetes Association (ADA) empfohlen (Kleinwechter u. a., 2011; American Diabetes Association, 2013).

Historisch betrachtet wurde der Gestationsdiabetes lange Zeit als eine erstmals während der Schwangerschaft aufgetretene oder neu diagnostizierte Glukose-Toleranzstörung definiert. Diese Definition schloß auch alle Patientinnen ein, bei denen bereits präkonzeptionell eine nicht erkannte Glukoseintoleranz bestand. Die Erstmanifestation eines Typ-1 oder Typ-2-Diabetes mellitus (DM) während der Schwangerschaft wurde nach dieser Definition ebenfalls als Gestationsdiabetes betrachtet. Das American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) hält bis heute an dieser Definition fest.

## 1.2 Geschichte

Erstmals beschrieb Bennewitz 1823 diabetestypische Symptome während der Schwangerschaft, die postpartal verschwanden (nach Hadden, 1989). Aber erst in den 40er und 50er Jahren des letzten Jahrhunderts gewann das Thema Hyperglykämie mit

seinen Auswirkungen auf die Schwangerschaft mehr und mehr an Bedeutung.

Miller (1946) stellte bei Kindern von Frauen, die Jahre später einen Diabetes entwickelten, eine erhöhte perinatale Mortalität fest. Für eine nach der Geburt nicht mehr nachweisbare bzw. relevante Stoffwechselstörung wurde der Begriff „prediabetes in pregnancy“ geprägt (Carrington, Shuman & Reardon, 1957). Synonym dazu wurde von den belgischen Forschern Hoet und Lukens (1953) der Begriff „metagestational diabetes“ verwendet. 1961 führte O’Sullivan erstmals die bis heute gebräuchliche Bezeichnung „gestational diabetes“ ein (O’Sullivan, 1961).

Die erste prospektive Studie, bei der ein oraler Glukosetoleranztest mit 50 g Glukose (1h-OGTT) durchgeführt wurde, erfolgte 1954 in Boston (Wilkerson & Remein, 1957). Das Ziel dieser Untersuchung war, die Auswirkung einer Insulinbehandlung auf Schwangere mit gestörter Glukosetoleranz zu evaluieren, sowie das Risiko für die spätere Entwicklung eines postpartalen Diabetes mellitus Typ 2 zu minimieren. Bereits damals wurde kontrovers diskutiert, wie ein GDM zu definieren sei. Bei Anwendung der OGTT-Grenzwerte für Nicht-Schwangere hätte die Inzidenz eines GDM 33 % betragen (Knopp, 2002).

Um adäquate Grenzwerte für Schwangere zu entwickeln, führten deshalb O’Sullivan und Mahan Anfang der 60er Jahre eine prospektive OGTT-Messung bei 752 Schwangeren mit einem 100 g 3h-OGTT durch. Die Bestimmung des Blutzuckerspiegels erfolgte aus Vollblut mit der Somogyi-Nelson-Methode. Jeder Blutzuckerwert, der die zweifache Standardabweichung überstieg, wurde als pathologisch gewertet. Die Ergebnisse wurden 1964 veröffentlicht und zeigten eine positive Korrelation zwischen der Höhe des Blutglukosewertes während der Schwangerschaft und der späteren Entwicklung eines Diabetes mellitus. Basierend auf diesen Ergebnissen, definierten O’Sullivan und Mahan (1964) erstmals Grenzwerte für die Diagnose des GDM.

Die Studie von O’Sullivan markiert den Anfang von Untersuchungen zu Glukosetoleranzstörungen in der Schwangerschaft. Weitere Studien von O’Sullivan, Charles, Mahan und Dandrow (1973) und anderen Forschern in den späten 60er- (J. Pedersen & L. M. Pedersen, 1965) und 70er-Jahren (Mintz, Skyler & Chez, 1978) bestätigten die Ergebnisse von Miller (1946) dahingehend, dass eine positive Korrelation zwischen einer erhöhten perinatalen Mortalität und einer gestörten Glukosetoleranz besteht.

Im Oktober 1979 fand in Chicago die erste internationale Konferenz über „Gestationsdiabetes mellitus“ statt. Hier stellten Freinkel als Vertreter der ADAs und Josimovich als Vertreter des ACOGs ihre klinischen Erfahrungen und Forschungsergebnisse vor. Norbert Freinkel leistete einen großen Beitrag zum Verständnis der Einflüsse von metabolischen Veränderungen während der Schwangerschaft auf den Fetus und die damit verbundenen Fehlbildungen (Eriksson, Lewis & Freinkel, 1984; Freinkel u. a., 1986). Der Gestationsdiabetes wurde erstmals als behandlungsbedürftige Krankheit wahrgenommen. Es folgten weitere Workshops und Konferenzen (1984, 1990, 1997), in denen darüber diskutiert wurde, wie das Screening durchzuführen sei und wie die optimale Betreuung von betroffenen Müttern und Kindern zu erfolgen habe (Gabbe, 1998; Metzger, 2010).

Ebenfalls im Jahr 1979 modifizierte die National Diabetes Data Group (NDDG) die Kriterien von O’Sullivan und Mahan. Sie empfahl eine Erhöhung der Grenzwerte um ca. 15 %, bedingt durch die Entwicklung, die Blutglukose aus venösem Plasma statt aus Vollblut zu bestimmen. Carpenter und Coustan überarbeiteten 1982 die O’Sullivan und Mahan Kriterien erneut, um neuen enzymatischen Bestimmungen der Blutglukose Rechnung zu tragen, die die Somogyi-Nelson-Methode ersetzen. Basierend auf eigenen Untersuchungen errechneten Sie neue Grenzwerte (Carpenter & Coustan, 1982; Metzger u. a., 2008). Die nach IADPSG-Konsensus-Empfehlungen im Jahr 2010 neu eingeführten Grenzwerte (Metzger, 2010) unterscheiden sich nur geringfügig von den Carpenter und Coustan Grenzwerten (siehe Tabelle 1.1).

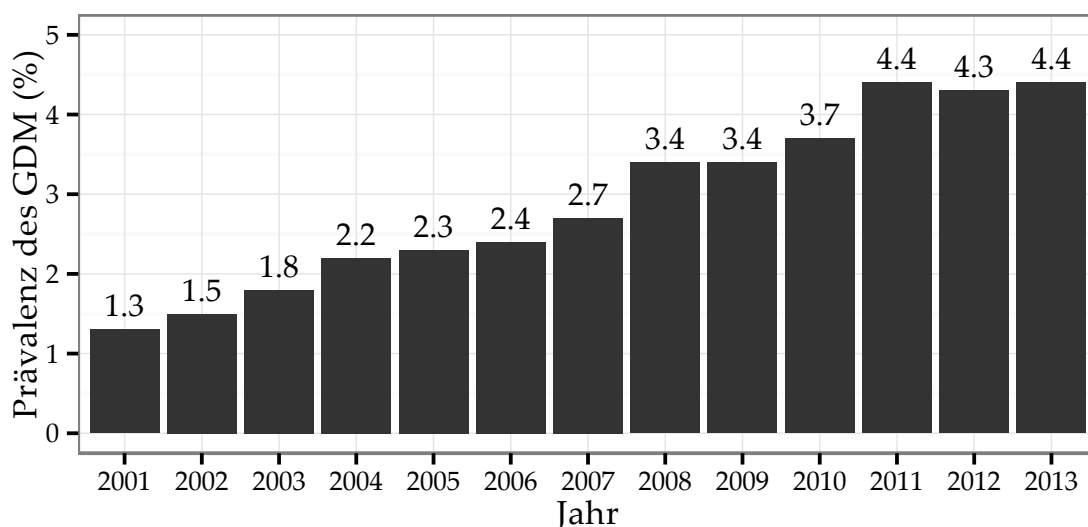
**Tabelle 1.1:** Entwicklung der Grenzwerte zur Definition des Gestationsdiabetes. † Zur Diagnosestellung müssen mindestens so viele Messwerte erhöht sein wie angegeben. Nach Empfehlung der IADPSG darf die Diagnose bereits bei einer erhöhten Messung gestellt werden. Auf einen 3h-Wert wird verzichtet. \* Venöses Plasma.

Autoren	OGTT	Probe	Messwerte (mg/dl): Nüchtern-1h-2h-3h	Kriterium†
O’Sullivan 1964	100 g	Vollblut	90-165-145-125	$\geq 2$ Werte
NDDG 1979	100 g	Plasma*	105-190-165-145	$\geq 2$ Werte
Carpenter und Coustan 1982	100 g	Plasma*	95-180-155-140	$\geq 2$ Werte
IADPSG 2010	75 g	Plasma*	92-180-153-\	$\geq 1$ Wert

### 1.3 Epidemiologie

Ein starker Anstieg der Prävalenz des Gestationsdiabetes von 10-100 % konnte weltweit, unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit, in den letzten 20 Jahren beobachtet werden (Ferrara, 2007). Die Prävalenz variiert je nach Risikokonstellation (Carlington u. a., 1957; Sacks, Abu-Fadil, Karten, Forsythe & Hackett, 1987), ethnischer Zugehörigkeit (Berkowitz, Lapinski, Wein & Lee, 1992; Dooley, Metzger & Cho, 1991; Nahum & Huffaker, 1993), angewandtem Screeningverfahren, festgelegten Grenzwerten (Agarwal, Dhath, Punnose & Koster, 2005; Ferrara, Hedderon, Quesenberry & Selby, 2002) sowie dem Zeitpunkt der Untersuchung (Schwangerschaftswoche).

Da sich diese Einflussfaktoren national stark unterscheiden, ergibt sich weltweit eine breite Schwankung der Angaben zur Prävalenz. In den Literaturangaben der letzten 20 Jahre variieren die Angaben zur Prävalenz des GDM zwischen 0,6 % und 22 % (King, 1998; Murgia u. a., 2006), vereinzelt noch niedriger oder auch höher.



**Abbildung 1.1:** Prävalenz des Gestationsdiabetes auf Basis der deutschen Perinatalstatistik. Quelle der Zahlen: Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH (2013).

Die vom Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen (AQUA) ausgewerteten Daten des Perinatalregister ergaben im Jahr 2013 eine Prävalenz des GDM in Deutschland von 4,4 %. Von 2002 bis 2013 stieg die Prävalenz in Deutschland um das 3-fache.

In einer Studie von Huy, Loerbroks, Hornemann, Röhrig und Schneider (2012) wurden die Daten der Perinatalstatistik mit den Datensätzen des Kinder- und Jugendgesundheits-Survey (KiGGS) verglichen, einer repräsentativen Befragung von mehr als 15.000 deutschen Kindern und deren Eltern. Dabei ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den berechneten Prävalenzen. Kumuliert für die Jahre 2001–2006 ergab sich nach dem Perinatalregister eine Prävalenz von 1,9 %, auf Basis der KiGGS-Daten dagegen eine Prävalenz von 5,3 % (95 %-Konfidenzintervall: 4,6–6,1 %). Hieraus wurde gefolgert, dass Screening-Studien an repräsentativen Kollektiven eine fundierte Schätzung der wahren Prävalenz des Gestationsdiabetes nicht zulassen.

## 1.4 Risikofaktoren

### 1.4.1 Allgemeine Risikofaktoren

Laut der S3-Leitlinie (Kleinwechter u. a., 2011) zum GDM der DDG und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) sind folgende Parameter mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines GDM assoziiert:

#### Faktoren aus der Anamnese der Mutter

1. Alter  $\geq 45$  Jahre
2. Body-Mass-Index (BMI)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (Adipositas entsprechend der World Health Organization (WHO) Definition)
3. Übermäßiges Gewichtszunahme in einer vorausgegangener Schwangerschaft
4. Z.n. GDM
5. Nachgewiesene passagere Glukoseintoleranz in der Anamnese
6. Z.n. Geburt eines makrosomen Kindes (Geburtsgewicht  $\geq 4500 \text{ g}$ )
7. Z.n. Geburt eines Kindes mit kongenitalen Fehlbildungen
8. Habituelle Abortneigung ( $\geq 3$  Aborte, Recurrent spontaneous abortion (RSA))
9. Diabetes bei Familienangehörigen 1. Grades

10. Erkrankungen, die mit Insulinresistenz (IR) einhergehen können: z.B. Polyzystisches Ovarsyndrom
11. Medikamenteneinnahme mit negativem Einfluss auf den Glukosestoffwechsel: z.B. Glukokortikoide,  $\beta$ -Blocker, einige Antidepressiva
12. Zugehörigkeit zu bestimmten ethnischen Gruppe z.B. Frauen aus dem Mittleren Osten, Süd- und Ostasien, Afrika und Mittelamerika

### **Faktoren in der laufenden Schwangerschaft**

1. Übermäßige Gewichtszunahme der Mutter
2. Auftreten einer Glukosurie (vor der 12. SSW)
3. Sonografisch bestimmte fetale Makrosomie
4. Polyhydramnion

Weitere für die Diagnostik relevante Riskofaktoren sind körperliche Inaktivität, arterielle Hypertonie (Blutdruck  $> 140/90$  mmHg) oder Einnahme von Medikamenten zur Therapie der arteriellen Hypertonie, eine positive Anamnese betreffend KHK, pAVK, zerebral-arterieller Durchblutungsstörungen sowie eine präkonzeptionell bestehende Dyslipidämie (HDL  $< 35$  mg/dl [0,9 mmol/l] oder Triglyceride  $> 250$  mg/dl [2,82 mmol/l]) (Kleinwechter u. a., 2011; O'Sullivan, 1961).

Wenngleich das mütterliche Alter als ein gesicherter/bekannter Risikofaktor gilt, gibt es keine einheitliche Lehrmeinung bezüglich der Altersgrenze für ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines GDM. Der niedrigste Grenzwert in der Literatur beträgt  $\geq 25$  Jahre (Lao, Ho, Chan & Leung, 2006; Wilkerson & Remein, 1957).

Zunehmendes Alter (Knopp, 2002; Lao u. a., 2006), ein erhöhter BMI und eine präkonzeptionelle Gewichtszunahme (Hedderson, Williams, Holt, Weiss & Ferrara, 2008; O'Sullivan & Mahan, 1964) erhöhen das Risiko signifikant. So ergab eine Metaanalyse von 20 Studien für die Entwicklung eines GDM ein relatives Risiko bei Übergewichtigen von 2,14, bei Adipösen von 3,56 und bei extrem Adipösen von 8,56 gegenüber einem normalgewichtigen Kollektiv (Chu u. a., 2007; O'Sullivan u. a., 1973). Auch zeigte sich, dass eine übermäßige Gewichtszunahme besonders in den frühen bis mittleren Schwangerschaftsperioden das Risiko für die Entwicklung einer gestörten Glukosetoleranz (Herring u. a., 2009; Saldana, Siega-Riz, Adair & Suchindran, 2006) und eines GDM erhöht (Hedderson, Gunderson & Ferrara, 2010; J. Pedersen &

L. M. Pedersen, 1965). Vice versa verringert sich das Risiko bei einer präkonzeptionellen Gewichtsreduktion (Glazer, Hendrickson, Schellenbaum & Mueller, 2004).

MacNeill, Dodds, Hamilton, Armson und VandenHof (2001) fanden eine Rezidivrate für den GDM von 35,6 %. Eine Studie über mehr als 650.000 Schwangerschaftsverläufe (Getahun, Fassett & Jacobsen, 2010) zeigte, dass Frauen mit einem GDM in der Vorgeschichte ein Risiko von 41,3 % hatten, erneut einen GDM zu entwickeln. Bei Frauen ohne GDM in einer vorherigen Schwangerschaft lag das Risiko dagegen nur bei 4,2 %. Diese hohe Rezidivrate macht einen vorausgegangenen GDM zu einem der wichtigsten prädisponierenden Faktoren. Auch eine positive Familienanamnese für Diabetes erhöht das Risiko für die Entwicklung eines GDM (C. Kim, Liu, Valdez & Beckles, 2009).

### 1.4.2 Polyzystisches Ovarialsyndrom (PCOS)

Das erstmals 1935 von Stein und Leventhal beschriebene PCOS ist ein sehr heterogenes Krankheitsbild, das durch folgende Kardinalsymptome charakterisiert ist:

1. chronische Anovulation mit Oligo-/Amenorrhoe
2. klinischer und/oder biochemischer Hyperandrogenismus
3. polyzystische Ovarien im Ultraschall

Zur Diagnosestellung reicht das Vorliegen von zwei der drei genannten Merkmale, vorausgesetzt andere endokrinologische Störungen wurden ausgeschlossen. Zu dieser Definition des PCOS, auch als „Rotterdam-Kriterien“ bekannt, kamen die European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) und die American Society of Reproductive Medicine (ASRM) im Jahr 2003 auf einer Konsensuskonferenz in Rotterdam (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004).

In der Literatur finden sich zwei weitere, verbreitete Definitionen. In den Diagnosekriterien des National Institutes of Health (NIH) aus dem Jahr 1990 wird die Ultraschalldiagnostik der Ovarien nicht berücksichtigt (Lujan, Chizen & Pierson, 2008). Die Androgen Excess Society (AES) entwickelte 2009 die NIH-Diagnose-Kriterien



dahingehend weiter, dass neben der Anovulation und dem Hyperandrogenismus auch die Morphologie der Ovarien berücksichtigt wird (Azziz u. a., 2009).

**Tabelle 1.2:** Unterschiede in den Diagnosekriterien des PCOS. NIH: National Institutes of Health. AES: Androgen Excess and PCOS Society.

NIH-Diagnose-Kriterien 1990	Rotterdam-Kriterien 2003	AES-Kriterien 2009
beide erforderlich	mindestens zwei von drei erforderlich	beide erforderlich
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chronische Anovulation</li> <li>• Klinischer und/oder biochemischer Hyperandrogenismus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oligo- oder Anovulation</li> <li>• Klinischer und/oder biochemischer Hyperandrogenismus</li> <li>• Polyzystische Ovarien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chronische Anovulation und/oder Polyzystische Ovarien</li> <li>• Klinischer und/oder biochemischer Hyperandrogenismus</li> </ul>

## Prävalenz

Die Prävalenz des PCOS hängt von den angewandten Diagnosekriterien und der ethnischen Zusammensetzung der untersuchten Population ab. Die Literaturangaben variieren demnach zwischen 4 % und 18 %. Damit ist das PCOS die häufigste Ovarfunktionsstörung in der reproduktiven Phase der Frau (Asunción u. a., 2000; Azziz u. a., 2004; Diamanti-Kandarakis u. a., 1999; Knochenhauer u. a., 1998; March u. a., 2010).

## Klinik

Entsprechend der Rotterdam-Kriterien beschreibt der Begriff polyzystisches Ovar (PCO) das Vorliegen von zwölf oder mehr Follikeln mit maximal 9 mm Durchmesser in mindestens einem Ovar und/oder ein vergrößertes Ovarvolumen (> 10 ml), ermittelt mittels transvaginaler Sonographie (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored

PCOS Consensus Workshop Group, 2004). Polyzystische Ovarien können aufgrund der altersbedingt höheren antralen Follikelzahl (AFC) auch einen transienten physiologischen Zustand im Jugendalter darstellen, ohne Auswirkung auf die ovarielle Funktion zu haben (Codner u. a., 2011; Reuss, Kline, Santos, Levin & Timor-Tritsch, 1996).

Erste Symptome des PCOS können sich bereits im Kindesalter als vorzeitige Pubarche manifestieren, d.h. als Einsetzen von Scham- oder Gesichtsbehaarung vor dem 8. Lebensjahr (Witchel, 2006; Franks, 2002). Ein besonders hohes Risiko das Vollbild eines PCOS zu entwickeln zeigen dabei Mädchen, die eine vorzeitige Menarche aufweisen (Legro, 2002).

Die Follikelreifungsstörung führt zu chronischen Zyklusstörungen in Form von Oligo- und Amenorrhoe. Polyzystische Ovarien können bei 80-90 % der Frauen mit Oligomenorrhoe und bei 30-40 % der Frauen mit Amenorrhoe nachgewiesen werden (Adams, Polson & Franks, 1986; Brassard, AinMelk & Baillargeon, 2008; Goldzieher & Axelrod, 1963). Das PCOS ist eine der häufigsten Ursachen der ovariell bedingten funktionellen Sterilität.

Das PCOS geht in 50 % der Fälle, unabhängig vom BMI, mit einer IR und Hyperinsulinämie einher und wird deshalb als Diabetes-Vorstufe angesehen (DeUgarte, Bartolucci & Azziz, 2005; Dunaif & Finegood, 1996; Dunaif, Segal, Futterweit & Dobrjansky, 1989). Die Wahrscheinlichkeit, einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln, ist bei Frauen mit PCOS fünf- bis zehnfach erhöht (Ehrmann, Barnes, Rosenfield, Cavaghan & Imperial, 1999; Nestler, 2002). Das Risiko einen GDM zu entwickeln ist bei Frauen mit PCOS ebenfalls deutlich erhöht (Boomsma u. a., 2006; Mikola, Hiilesmaa, Halttunen, Suhonen & Tiitinen, 2001).

Die für das PCOS charakteristischen Veränderungen im Erscheinungsbild wie Hirsutismus, Akne und Alopezie sind auf die Hyperandrogenämie zurückzuführen. In ca. 60 % der Fälle von Hirsutismus liegt ursächlich ein PCOS vor, dies variiert aber stark abhängig von ethnischer Herkunft und Vorliegen eines Adipositas (Azziz u. a., 2004).

Die mit PCOS assoziierten Faktoren wie Infertilität, Hirsutismus und Alopezie beeinträchtigen erheblich das psychische Wohlbefinden der betroffenen Frauen und deren Lebensqualität (Deeks, Gibson-Helm & Teede, 2010; Himelein & Thatcher,

2006).

## 1.5 Pathophysiologie

Die zur Versorgung des Feten nötigen metabolischen und endokrinologischen Umstellungsprozesse begünstigen die Entwicklung sowohl einer hepatischen als auch einer peripheren IR (Boden, 1996). Unabhängig vom Gewicht kommt es zu Beginn und während der Schwangerschaft unter physiologischen Bedingungen zu einem Verlust der Insulinsensitivität, welche zum Ende der Schwangerschaft das Niveau eines Typ-2-Diabetes erreichen kann. Eine vorbestehende chronische IR, wie sie etwa bei Adipositas vorkommt, kann durch die Umstellungsprozesse während der Schwangerschaft verstärkt werden (Buchanan & Xiang, 2005; Catalano, Tyzbir, Roman, Amini & Sims, 1991; Sivan, Chen, Homko, Reece & Boden, 1997).

### 1.5.1 Physiologische Insulinresistenz bei Schwangeren

Die physiologische periphere IR entwickelt sich beginnend im zweiten Trimenon, bedingt durch die Erhöhung der kontrainsulinären Hormone Prolactin, humanes Plazentalactogen, Östrogen, Progesteron und Kortisol sowie der Insulinase-aktiven Enzyme Oxytokinase, Histaminase und Alkalische Phosphatase. Sie erreicht ihren Höhepunkt im dritten Trimenon (Tamás & Kerényi, 2001). Die Deckung des gesteigerten Insulinbedarfs erfolgt durch eine Hypertrophie und Hyperplasie der  $\beta$ -Zellen mit konsekutiver Steigerung der Insulinproduktion (Tamás & Kerényi, 2001). Der genaue Mechanismus ist noch unklar. Eine Studie mit Mäusen lässt vermuten, dass Serotonin das Wachstum der  $\beta$ -Zellen reguliert (H. Kim u. a., 2010). Es kommt zu einem 200-250 %-igen Anstieg der Insulinsekretion um die Euglykämie aufrechtzuerhalten (Kühl, 1998). Auf zellulärer Ebene kommt es nach der Insulinbindung an die Insulinrezeptoren zur Autophosphorylierung der Insulinrezeptoren. An der nachgeschalteten Signalkette sind die zytosolischen Proteine IRS-1 und IRS-2 beteiligt, die hauptsächlich im Muskel vorkommen.

### 1.5.2 Besonderheiten in der Kinderwunschbehandlung

Frauen mit Kinderwunsch haben aus zwei Gründen ein besonders hohes Risiko, einen Gestationsdiabetes zu entwickeln. Erstens zeigen sie überdurchschnittlich häufig Risikofaktoren für eine gestörte Glukosetoleranz wie Adipositas und PCOS. Zweitens besteht durch die Hormontherapie bei der Sterilitätsbehandlung eine Belastung im Glukosestoffwechsel.

Die Leptinfreisetzung aus den Adipozyten steigt während der Schwangerschaft. In der Literatur wird ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Leptinspiegels und der Erkrankungshäufigkeit an GDM beschrieben (Hauguel-de Mouzon, Lepercq & Catalano, 2006; Henson & Castracane, 2006). Bei adipösen Frauen besteht bereits präkonzeptionell eine Leptinresistenz. Zusätzlich ist eine stetige Zunahme der Adipositas festzustellen (Gautron & Elmquist, 2011).

Die grundlegenden Studien von Dunaif konnten zeigen, dass das PCOS unabhängig vom BMI mit dem Risiko einer erhöhten IR einhergeht (Dunaif u. a., 1989; Dunaif & Finegood, 1996; Dunaif, 1997; Dunaif, Diamanti-Kandarakis, Wu & Lee, 2001). Die genauen Ursachen der IR bei Patientinnen mit PCOS sind bislang noch unklar. Vermutet wird eine selektive IR von Fett- und Muskelgewebe mit Aussparung der für die Entwicklung eines PCOS relevanten Zielorgane (Willis, Mason, Gilling-Smith & Franks, 1996; Ciaraldi, Aroda, Mudaliar, Chang & Henry, 2008). Eine Hyperinsulinämie stimuliert die LH-Sekretion und beeinflusst damit die Androgenbildung in den Thecazellen (Barbieri, Makris & Ryan, 1984). Ausserdem bewirkt die Hyperinsulinämie eine Hemmung der hepatischen SHBG-Synthese, wodurch die bioverfügbare Androgenaktivität erhöht wird (Nestler u. a., 1991). Diese direkten und indirekten Wirkungen von Insulin auf den Androgenspiegel tragen zur Manifestation eines PCOS bei. Welche Rolle die Hyperandrogenämie für die Entstehung einer IR bei Patientinnen mit einem PCOS spielt, ist derzeit noch nicht geklärt. Eine Hyperandrogenämie bewirkt zwar eine leichte Abnahme der Insulinsensitivität, erklärt aber nicht das Ausmaß der IR bei PCOS (Speiser, Serrat, New & Gertner, 1992; Moghetti u. a., 1996). Eine mögliche Erklärung scheint ein Defekt in der Insulinsignalkette bei Frauen mit PCOS zu sein (Dunaif u. a., 2001).

Orale Kontrazeptiva bzw. Sexualhormone werden sowohl in der Behandlung des PCOS als auch zur Zyklusregulierung und zur Programmierung im Rahmen der Fertilitätsbehandlung eingesetzt. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass orale Kon-

trazeptiva mit einer Abnahme der Insulinsensitivität und Glukosetoleranz assoziiert sind (Korytkowski, Mogan, Horwitz & Berga, 1995; Krauss & Burkman, 1992). Die Ovarstimulation zur Entwicklung und Anreifung mehrerer Follikel geht zwangsläufig mit supraphysiologischen Serumöstrogenwerten einher. Diese können gegenüber spontan konzipierenden Frauen bis zu 10fach erhöht sein (Pittaway & Wentz, 1983). Beschrieben wird auch ein Zusammenhang zwischen GnRH-Agonisten, die zur Zyklussteuerung im Rahmen der assistierten Reproduktionstherapie (ART) eingesetzt werden, und einer erhöhten Prävalenz von GDM bei den behandelten Patientinnen (Mayer u. a., 2005).

Die Ovulationsinduktion mittels humanem Choriongonadotropin beeinträchtigt möglicherweise den Glukosestoffwechsel. Studien haben gezeigt, dass das Risiko für das Auftreten eines GDM nach Ovulationssinduktion und IVF höher ist als bei einer spontanen Konzeption (Levrant u. a., 1990; Maman, Lunenfeld, Levy, Vardi & Potashnik, 1998). Zudem wird nach ART ein 20-facher Anstieg an Mehrlingsgraviditäten beobachtet, was wiederum zu einem erhöhten Risiko eines GDM führt (Bielfeld & Krüssel, 1998; Lynch u. a., 2001; Schwartz u. a., 1999).

### 1.5.3 Pathogenese

Bleibt die Steigerung der Insulinsekretion zur Kompensation der in der Schwangerschaft zunehmenden IR aus, kommt es zu einer Hyperglykämie und in der Folge zu einem GDM (Xiang u. a., 1999). Als zugrunde liegende Ursache wird eine Glukokinase-Mutation in den  $\beta$ -Zellen vermutet (Chiu u. a., 1994). Autoimmunologische Faktoren wie z.B. HLA DR 3 und DR 4, die beim Diabetes mellitus Typ 1 auch vorkommen, scheinen ebenso eine Rolle zu spielen und führen möglicherweise zu einem erhöhten Risiko für eine spätere Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 1 (Damm u. a., 1994; Ferber, Keller, Albert & Ziegler, 1999; Mauricio u. a., 1996).

Eine verminderte Expression von PPAR $\gamma$  in den Adipozyten, Veränderungen in der Insulinrezeptor-Phosphorylierung sowie im Gehalt an ISR-1 mit einer weiteren Abnahme der Glukoseaufnahme durch Muskelzellen sind anscheinend ebenfalls an der Entstehung eines GDM beteiligt (Barbour, 2007; Buchanan & Xiang, 2005; Shao u. a., 2000).

Zusammengefasst sind die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanis-

men in Analogie zum heterogenen Erscheinungsbild des GDM bislang – wie bei Diabetes mellitus im Allgemeinen - nicht vollständig geklärt (Metzger, 2007).

## 1.6 Klinik

Eine Hyperglykämie, die pathologische und funktionelle Veränderungen in verschiedenen Zielgeweben verursacht, kann klinisch zunächst symptomfrei bleiben. Aus diesem Grund sind Glukose-Screeningtests während der Schwangerschaft unerlässlich.

Folgende Symptome können auf eine Hyperglykämie in der Schwangerschaft hindeuten (American Diabetes Association, 2009; Moshe Hod, Jovanovic, Di Renzo & De Leiva, 2008):

- Polyurie, Polydipsie, Hunger
- Gewichtsverlust, verschwommenes Sehen, erhöhte Infektanfälligkeit
- Glukosurie

In schweren Fällen wie etwa bei einer Ketoazidose können weitere Symptomen hinzukommen:

- Müdigkeit, Schwäche, Benommenheit
- Übelkeit, Erbrechen
- Rötung, trockene Haut
- Kopfschmerzen, abdominelle Schmerzen, Obstipation
- Tiefe beschleunigte Atmung, Acetongeruch

Polyhydramnion, Makrosomie und intrauterine Wachstumsretardierung können auf den noch symptomlosen GDM hinweisen (Hamza, Herr, Solomayer & Meyberg-Solomayer, 2013; Vink, Poggi, Ghidini & Spong, 2006; Keller u. a., 1990).

## 1.7 Screening und Diagnostik

International sind sich Experten und medizinische Fachgesellschaften einig, dass ein Screening auf GDM empfohlen werden soll. Uneinigkeit herrscht immer noch über Indikationsstellung, anzuwendende Screening-Methoden und Grenzwerte (Kleinwechter u. a., 2011; Jovanovic & Peterson, 1985).

Seit dem 03.03.2012 ist das generelle Screening auf Gestationsdiabetes in Deutschland in den Mutterschaftsrichtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen enthalten. Demnach soll jede Schwangere, die weder einen DM noch Risikofaktoren für GDM aufweist, zwischen der 24+0 und 27+6 Schwangerschaftswoche auf einen GDM untersucht werden.

Eine Beschränkung auf Schwangere mit Risikofaktoren wird nicht empfohlen, da hierdurch bis zu 40 % der Patientinnen mit GDM vom Screening nicht erfasst würden. Man geht davon aus, dass ein Überschreiten bestimmter Grenzwerte im Glukose-Belastungstest ein erhöhtes maternales und/oder fetales Morbiditätsrisiko nach sich zieht. Unklarheit herrscht jedoch darüber, bei welchen Grenzwerten bestimmte Komplikationen auftreten (Carpenter u. a., 2011; Festa, Schwarzmaier, Bechter, Grünberger & Schernthaner, 2001).

### 1.7.1 Screening-Methoden

Der orale Glukose-Toleranz-Test (OGTT) ist als Suchtest etabliert. Das Screening kann einstufig (75g-OGTT) oder zweistufig mit vorgeschaltetem 50g-OGTT erfolgen, wobei letzteres sehr umstritten ist.

Die S3-Leitlinie der DDG und DGGG empfiehlt ein generelles Screening mittels 75-g-OGTT bei jeder Schwangeren in der 24+0 bis 27+6 Schwangerschaftswoche entsprechend den IADPSG- und ADA-Empfehlungen (American Diabetes Association, 2011; Metzger, 2010). Der 75-g-OGTT wird unter standardisierten Bedingungen am Morgen nach einer mindestens achtstündigen Nahrungskarenz durchgeführt. Die Schwangeren müssen darauf achten, dass sie mindestens drei Tage vor dem Test ihre Kohlenhydratzufuhr nicht einschränken, sondern ihre normalen, individuellen Ess- und Trinkgewohnheiten beibehalten. Nach Bestimmung der Nüchternblutglu-

kosekonzentration wird jeweils ein und zwei Stunden nach oraler Gabe von 75 g Glukose, gelöst in 300 ml Wasser (oder eines entsprechenden Oligosaccharidgemisches), die venöse Blutglukosekonzentration bestimmt. Bei Erreichen bzw. Überschreiten einer der in Tabelle 1.1 genannten Grenzwerte liegt nach der IADPSG definitionsgemäß ein Gestationsdiabetes vor und die weitere Betreuung der Schwangeren sollte in enger Zusammenarbeit mit einem diabetologisch qualifizierten Arzt oder Ärztin erfolgen.

## 1.7.2 Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnostik des GDM sollte nach der S3-Leitlinie (DDG und DGGG) bei hohem Risikoprofil der Schwangeren bereits vor der 24. SSW erfolgen. Beim Vorliegen von mindestens einem der in Kapitel 1.4.1 genannten Risikofaktoren sollte unverzüglich nach Feststellung der Schwangerschaft (unabhängig ob nüchtern oder postprandial) eine Gelegenheits- oder Nüchternglukose bestimmt werden (Kleinwechter u. a., 2011). Bei einem Gelegenheits-Glukose-Wert von mindestens 200 mg/dl besteht der Verdacht auf einen manifesten Diabetes mellitus, der durch eine nüchtern zu erfolgende Zweitmessung bestätigt werden sollte. Ebenso sollten alle Nüchtern-Glukose-Werte von mindestens 92 mg/dl durch eine Zweitmessung bestätigt werden. Die anschließende Bewertung erfolgt nach den in Tabelle 1.3 genannten Kriterien.

Die in der S3-Leitlinie geforderte Zweitmessung erfolgt nach Einhaltung von mindestens 8 Stunden Nahrungskarenz. Ein Nüchtern-Glukose-Wert über 125 mg/dl bei der Zweitmessung bestätigt die Diagnose eines manifesten Diabetes mellitus. Als GDM gilt eine Nüchtern-Glukose von 92-125 mg/dl vor der 24. SSW bei der Zweitmessung. Werte kleiner 92 mg/dl sind als unauffällig zu bewerten, eine weitere Untersuchung mittels 75g-OGTT sollte zwischen der 24. und 28. SSW erfolgen (Metzger, 2010). Einen Überblick über den diagnostischen Algorithmus gibt Abbildung 1.2.

Obwohl der HbA1c (glykosylierter Anteil des Hämoglobins, normal < 6,1 %) eine Beurteilung der Kohlenhydratstoffwechsellaage der letzten vier bis sechs Wochen ermöglicht, ist er als Screeningparameter ungeeignet, da zwischen dem HbA1c und ungünstigen perinatalen Verläufen keine Korrelation besteht (HAPO Study Cooperative Research Group, 2002). Ist aber ein manifester Diabetes gesichert, so ist eine ergänzende HbA1c-Messung hilfreich, um das Ausmaß der vorangehenden Hyper-



**Tabelle 1.3:** Diagnose des Diabetes bei Erstvorstellung vor der 24. SSW in Anlehnung an die IADPSG-Konsensusempfehlungen. Ist eine Zweitmessung (nüchtern) erforderlich, so ist diese entscheidend und sollte zeitnah erfolgen (Kleinwechter u. a., 2011).

Messmethode	Grenzwerte (venöses Plasma)	Beurteilung
Gelegenheits-Glukose	$\geq 200$ mg/dl [11,1 mmol/l]	V. a. manifesten Diabetes (Bestätigung durch Zweitmessung nüchtern)
Nüchtern-Glukose	$\geq 126$ mg/dl [7,0 mmol/l]	V. a. manifesten Diabetes (Bestätigung durch Zweitmessung nüchtern)
	92-125 mg/dl [5,1-6,9 mmol/l]	V. a. GDM (Bestätigung durch Zweitmessung nüchtern)
	$< 92$ mg/dl [5,1 mmol/l]	kein pathologischer Befund

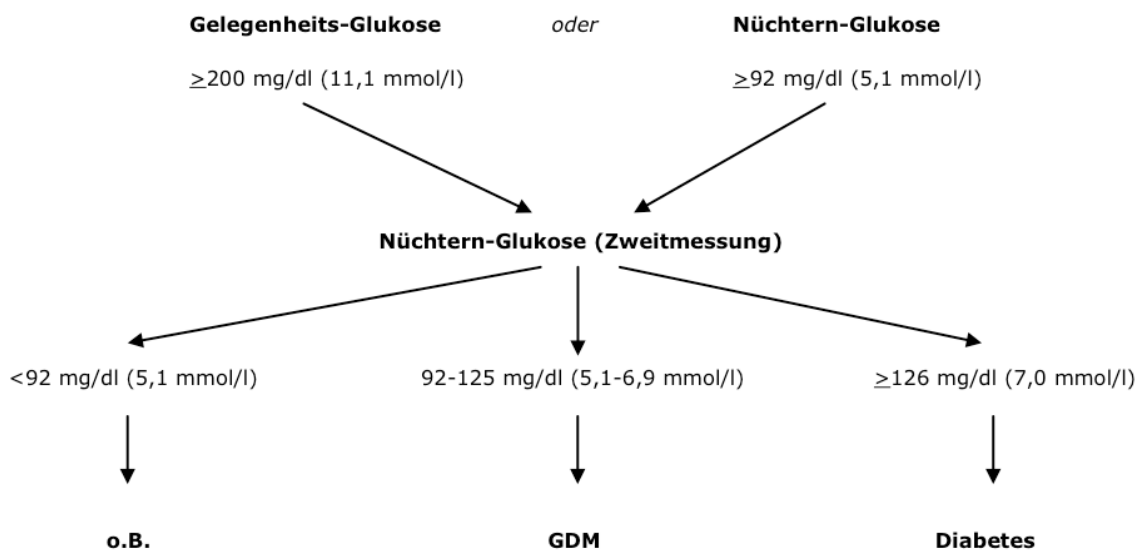
glykämie zu quantifizieren. Auch spricht ein  $\text{HbA1c} \geq 6,5\%$  für einen manifesten Diabetes mellitus Typ 2 (Metzger, 2010).

## 1.8 GDM-assozierte Risiken/Komplikationen und Folgen

### 1.8.1 Kurz- und langfristige Folgen für die Mutter

Die akuten Risiken bei der Mutter beziehen sich auf die Komplikationen während der Schwangerschaft und unter der Geburt und bestehen im wesentlichen aus einer erhöhten Rate an Harnwegsinfekten und einer schwangerschaftsinduzierten Hypertonie oder (Prä)-Eklampsie (Innes, Wimsatt & McDuffie, 2001; Khatun, Latif & Uddin, 2005; Yogev, Xenakis & Langer, 2004). Polyhydramnion, vorzeitige Wehentätigkeit und postpartale atonische Blutungen werden auch mit GDM in Verbindung

**Abbildung 1.2:** Diagnostischer Algorithmus zur Bestätigung bzw. zum Ausschluss eines Gestationsdiabetes melitus (GDM).



gebracht. Begünstigt wird dadurch eine Frühgeburt als indirekte Folge des GDM (Chamberlain, Manning, Morrison, Harman & Lange, 1984; U. M. Schaefer-Graf, 2002; P. A. Weiss, Walcher & Scholz, 1999).

Beobachtet wird eine überdurchschnittlich hohe Rate an Sectiones und an vaginaloperativen Entbindungen, mutmaßlich bedingt durch eine erhöhte Anzahl makrosomer Kinder (Naylor, Sermer, Chen & Sykora, 1996). Ebenfalls ist bei Schwangeren mit GDM das Risiko erhöht, die Geburt einleiten zu müssen (Crowther u. a., 2005).

Zu den Langzeitfolgen eines GDM zählt ein erhöhtes Risiko, in folgenden Schwangerschaften erneut einen Gestationsdiabetes zu entwickeln. Das Wiederholungsrisiko für einen GDM beträgt 35-70 %, abhängig vom Vorliegen weiterer Risikofaktoren (MacNeill u. a., 2001; Major, DeVeciana, Weeks & Morgan, 1998; Spong, Guillermo, Kuboshige & Cabalum, 2008).

Metaanalysen von Studien an Frauen mit Gestationsdiabetes zeigten ein erhöhtes Risiko, im weiteren Leben an einem Typ-2 Diabetes mellitus zu erkranken (Bellamy, Casas, Hingorani & Williams, 2009; C. Kim, Newton & Knopp, 2002; Lee, Jang, Park, Metzger & Cho, 2008). Das Risiko scheint bei Frauen, die bereits in der Frühschwangerschaft erkranken, höher zu sein (Bartha, 2001; Kjos u. a., 1990). Weitere Fakto-

ren, die für eine postpartale Entwicklung eines Typ-2 Diabetes prädisponieren, sind die Höhe der Nüchtern glukosekonzentration und eine Insulintherapie während der Schwangerschaft (Cheung & Helmink, 2006; U. Schaefer-Graf & Vetter, 2002).

Frauen mit GDM zeigen auch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Typ-1 Diabetes, insbesondere Trägerinnen von spezifischen HLA Allelen (DR 3 oder DR 4) und Inselzell-Autoantikörpern (Ferber u. a., 1999; Jarvela, 2006; Mauricio u. a., 1996).

Besonders bei jungen Frauen mit GDM scheinen kardiovaskuläre Erkrankungen im langfristigen Verlauf gehäuft aufzutreten (Shah, Retnakaran & Booth, 2008).

### **1.8.2 Kurz- und langfristige Folgen für den Feten/das Kind**

Die maternale Hyperglykämie führt zu einem erhöhten Glukoseangebot an den Fetus, das im fetalen Pankreas eine Hypertrophie und Hyperplasie der  $\beta$ -Zellen hervorruft. Es resultiert eine gesteigerte Insulinproduktion (J. Pedersen, 1952). Dieser fetale Hyperinsulinismus führt durch eine erhöhte Zellteilungsrate und -volumenzunahme in den insulinsensitiven Geweben zu einer Makrosomie. Die Organe sind dabei bezogen auf das Gestationsalter funktionell und strukturell unreif (P. A. Weiss u. a., 1999). Durch die Makrosomie erhöht sich die Gefahr der Schulterdystokie. Eine Makrosomie ist jedoch hauptsächlich bei leichten Fällen eines Gestationsdiabetes zu erwarten, da schwere unbehandelte Fälle des GDM zu einer Plazentainsuffizienz mit nachfolgender Minderversorgung des Feten führen, und den gegenteiligen Effekt hervorrufen (Leipold & Bancher-Todesca, 2002).

Weitere Risiken und akute Komplikationen sind die neonatale Hypoglykämie, Elektrolytstörungen (insb. Hypokalzämie), Polyglobulie, Hyperbilirubinämie, Frühgeburtlichkeit und das Atemnotsyndrom (Blank, Grave & Metzger, 1995; Hod, Merlob, Friedman, Schoenfeld & Ovadia, 1991). Eine sehr seltene, aber ernsthafte Komplikation stellt die Nierenvenenthrombose dar (Kuhle, Massicotte, Chan & Mitchell, 2004).

Eine diabetische Stoffwechsellaage während der ersten 6-7 SSW bzw. während der Organogenese erhöht die Rate von spontanen Aborten und kongenitalen Fehlbildungen (diabetische Embryopathie). Das Fehlbildungsmuster ist unspezifisch (Neuralrohrdefekte, Herzfehler, Omphalozenen, Skelettanomalien, Fehlbildungen der Nie-

ren und ableitenden Harnwege), die Anzahl der betroffenen Organsysteme steigt mit den maternalen Glukosewerten (Buchanan & Kitzmiller MD, 1994; U. M. Schaefer-Graf u. a., 2000). Bei den Kindern besteht außerdem ein 8-fach erhöhtes Risiko, eine chromosomale Anomalie zu erwerben (Moore, Bradlee, Singer, Rothman & Milunsky, 2002). Der intrauterine Fruchttod als schwerwiegendste Folge eines unbehandelten GDM ist zwar selten, jedoch wird in 28 % der pränatalen Todesfälle ein unerkannter Gestationsdiabetes als Ursache angenommen (Salzberger & Liban, 1975). Das Risiko eines intrauterinen Fruchttods ist auch bei gut betreuten Patientinnen mit GDM höher als bei Patientinnen ohne GDM (Pittaway & Wentz, 1983).

Die Langzeitfolgen für das Kind bestehen in einem erhöhten Risiko für Adipositas, Hyperlipidämien, arterielle Hypertonie und die Entwicklung eines Diabetes mellitus bereits in der Pubertät oder im frühen Erwachsenenalter (Boney, Verma, Tucker & Vohr, 2005; Cho, Silverman, Rizzo & Metzger, 2000; Silverman, Landsberg & Metzger, 1993, 1995; Touger u. a., 2005).

Studien haben gezeigt, dass Kinder von Müttern mit GDM ein deutlich erhöhtes Risiko besitzen, geistige Entwicklungsstörungen und neuropsychologische Veränderungen zu entwickeln (Ornoy, Ratzon, Greenbaum, Wolf & Dulitzky, 2001; Ratzon, Greenbaum, Dulitzky & Ornoy, 2000; Rizzo u. a., 1995). Akyol, Kiylioglu, Bolukbasi, Guney und Yurekli (2003) vermuten, dass eine postnatale Hypoglykämie bei Kindern diabetischer Mütter neuronale Schäden im Gehirn verursachen kann. Es fehlen noch aussagekräftige Studien zu diesem Thema.

## 1.9 Therapie des GDM

Ziel einer Therapie ist die Prävention GDM-assoziierter Risiken für Mutter und Kind.

Die therapeutischen Ansätze sind abhängig von den Blutzuckerwerten, den biometrischen Daten (fetale Ultraschallmessungen, BMI der Mutter) sowie dem Tagesrhythmus und sozioökonomischen Status der Mutter/Eltern. Eine adäquate Betreuung in einer diabetologischen Schwerpunktpraxis ist nach Diagnosestellung wichtig. Zu den Therapieinhalten gehören eine Schulung, die tägliche BZ-Selbstkontrolle, eine Ernährungsumstellung, regelmässige Bewegung und eventuell eine Therapie mit Insulin. Die nachfolgenden Therapiestrategien beziehen sich auf die fortgeschrittene

Schwangerschaft, denn die Leitlinien beruhen auf den Erfahrungen und Studien des GDM ab der 24. SSW. Für den früh einsetzenden GDM (FREG) gibt es bislang keine spezifischen Empfehlungen, da dieser in der Regel nicht diagnostiziert wird und sich die Schwangerschaften häufig klinisch nicht entwickeln (biochemische Schwangerschaft) oder in einer Fehlgeburt enden.

### 1.9.1 Ernährungsumstellung und körperliche Aktivität

Eine professionelle diätische Beratung nach Diagnosestellung steht immer am Anfang der Therapie. Als Therapieziele gelten eine schwangerschafts-spezifische Euglykämie, Vermeidung von Ketose und Hypoglykämien, eine für die Schwangerschaft empfohlene Gewichtszunahme der Mutter und ein normales Wachstum des Fetus. Empfohlen wird eine tägliche Kaloriezufuhr von 35-40 kcal/kg für untergewichtige Schwangere, 30-34 kcal/kg für normalgewichtige Schwangere, 25-29 kcal/kg für übergewichtige Schwangere und  $\leq 20$  kcal/kg für Schwangere mit Adipositas.

Empfohlen wird eine Ernährung zusammengesetzt aus 30-35 % Fett, 15 % Eiweiß und einem Kohlenhydratanteil von mindestens 40 %. Eine gezielte Gewichtsabnahme ist zu vermeiden, jedoch ist eine anfängliche Gewichtsreduktion von 1-2 kg unbedenklich. Die Gewichtszunahme adipöser Frauen während der Schwangerschaft sollte idealerweise 5-9 kg betragen, bei normalgewichtigen Frauen sollte die Gewichtszunahme bei etwa 12-16 kg liegen (Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V., 2011; Kleinwechter u. a., 2011; Reader, 2007).

Ergänzend zur Ernährungsumstellung sollen Ausdauersportarten wie beispielsweise Schwimmen und Laufen ausgeübt werden. Diese verbessern die Insulinsensitivität und erhöhen den Glukoseverbrauch durch Aufnahme in die Muskulatur (Horton, 1991; Jovanovic-Peterson, Durak & Peterson, 1989). Das Risiko für geburts-hilfliche Komplikationen ist zu beachten. Andererseits ergab eine Metaanalyse von 5 Studien, dass eine Bewegungstherapie während der Schwangerschaft zu keiner signifikanten Abnahme des Gestationsdiabetes führt (Han, Middleton & Crowther, 2011).

Bei etwa 25 % der Patientinnen mit GDM gelingt mittels Ernährungsumstellung und körperlicher Aktivität keine suffiziente Blutzuckereinstellung (Lehmann, Trendle & Brändle, 2009). Das Risiko nach der Geburt einen Diabetes mellitus Typ 2

zu entwickeln ist bei Frauen mit GDM erhöht. Dieses Risiko kann durch körperliche Aktivität deutlich gesenkt werden, wie eine Kohortenstudie belegen konnte (Bao u. a., 2014).

### **1.9.2 Blutglukose-Kontrolle**

Regelmässige Blutglukose-Selbstkontrollen und Vergleichsmessungen bzw. Kontrollen durch den betreuenden Diabetologen sind erforderlich, um eine optimale Stoffwechsellage zu gewährleisten. In den ersten 1-2 Wochen nach Erstvorstellung der Schwangeren empfiehlt die DDG ein 4-Punkte-Tagesprofil, bestehend aus einer morgendlichen Nüchternmessung und weiteren Messungen 1 oder 2 Stunden nach Beginn der 3 Hauptmahlzeiten.

Als Zielgröße empfiehlt die DDG Blutglukose-Werte von 95 mg/dl (5,3 mmol/l) nüchtern, 140 mg/dl (7,8 mmol/l) eine Stunde und 120 mg/dl (6,7 mmol/l) zwei Stunden postprandial. Abhängig von den Messergebnissen werden im Verlauf Häufigkeit und Zeitpunkt der Selbstkontrollen ebenso wie Zielwerte und Therapie kontinuierlich angepasst (Kleinwechter u. a., 2011).

### **1.9.3 Medikamentöse Therapie**

#### **Insulintherapie**

Eine Pharmakotherapie ist indiziert beim Versagen der diätischen Maßnahmen oder bei übermässigem Wachstum des Feten gemessen an dem fetalen Abdominalumfang (Metzger & Coustan, 1998). Zur Pharmakotherapie kommen Humaninsuline (meist in Form von NPH-Insulin) und das kurzwirksame Insulinanalogon Insulinaspart zur Anwendung (Mathiesen u. a., 2007). Seit März 2012 ist auch Detemir (Levemir®) für die Behandlung des GDM von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassen, basierend auf den Ergebnissen einer randomisierten Studie, die eine gleichwertige Wirksamkeit von Levemir und NPH Insulin zeigen konnte (Mathiesen u. a., 2012).

Mehrfache Überschreitung der Blutglukosezielwerte (mindestens zwei prä- und/-

oder postprandial erhöhte Werte pro 4-Punkt-Tagesprofil an mindestens zwei Tagen) innerhalb von einer Woche dienen als Anhaltspunkt zur Einleitung der Insulintherapie. Die Entscheidung zur Insulingabe sollte innerhalb der ersten 2 Wochen nach Beginn der Basistherapie erfolgen (Kleinwechter u. a., 2011).

Bei grenzwertig erhöhten Blutglukosewerten oder auch bei Werten im Zielbereich sollte das Vorliegen von Hinweisen auf eine fetale Hyperinsulinämie berücksichtigt werden. Bei Überschreitung des 75. Perzentile des fetalen Abdominalumfangs im Ultraschall (indirekter Hinweis) kann eine prophylaktische Insulintherapie ab der 24. SSW in Betracht gezogen werden, besonders bei begleitender Adipositas (Bonomo u. a., 2004; Buchanan u. a., 1998; Coustan & Imarah, 1984; Langer, Yogev, Xenakis & Brustman, 2005).

Die Bestimmung der Höhe des fetalen Insulins im Fruchtwasser nach Amniozentese zur Indikationstellung einer Insulintherapie ist möglich (P. A. Weiss u. a., 1986), jedoch invasiv und risikoreich und wird deshalb praktisch nicht mehr durchgeführt.

In Deutschland ist die intensivierete, nach Blutglukosemessergebnissen dosisadaptierte Insulintherapie gängig. Zur Vermeidung von postprandialen Blutzuckerspitzen wird eine halbe Stunde vor den Mahlzeiten ein Insulinbolus injiziert. Die DDG empfiehlt die Anwendung der Insulinanaloga Insulin aspart und Insulin lispro, falls kurzwirksame Humaninsuline das Einstellungsziel nicht erreichen. Insulin lispro (Humalog®) ist aktuell (2014) nicht zur Behandlung des GDM zugelassen, wird aber aufgrund der Datenlage bezüglich seiner hohen Sicherheit in der Praxis dennoch häufig off-label verwendet (Bhattacharyya, Brown, Hughes & Vice, 2001; Garg u. a., 2003; Jovanovic u. a., 1999).

Die im Kapillarblut gemessenen Blutglukosewerte unter Insulintherapie sollten präprandial 60 mg/dl (3,3 mmol/l) nicht unterschreiten. Bei Nichterreichen der Zielwerte wird mit der Basisgabe einer anfänglichen Insulintagesdosis von 0,4 I.E. Humaninsulin pro kg Körpergewicht begonnen. Langwirksame Insulinanaloga wie Levemir werden von der DDG nicht empfohlen. Alternativ kann eine kontinuierliche subkutane Insulininfusion über eine Insulinpumpe durchgeführt werden.

## Orale Antidiabetika

Die Anwendung von oralen Antidiabetika ist von der FDA nicht zugelassen und wird aktuell weder von der ADA, der ACOG oder der DGG empfohlen.

In einer randomisierten Studie mit 404 an GDM erkrankten Schwangeren wurde die Wirkung des Sulfonylharnstoff-Präparats Gliblenclamid im Vergleich zu Insulin geprüft. Hierbei zeigte sich Gliblenclamid als eine wirksame und sichere Alternative zur Insulintherapie, signifikante Unterschiede beim perinatalen outcome sind nicht zu erwarten (Langer, Conway, Berkus, Xenakis & Gonzales, 2000).

Ebenso als sicher beurteilt wird die Behandlung mit dem Biguanid Metformin während der Schwangerschaft. Metformin findet besonders in der Behandlung des PCOS Anwendung („off-label-use“) und kann während der gesamten Schwangerschaft mit gutem Sicherheitsprofil angewendet werden. Durch Senkung der IR wird das GDM-Risiko bei Schwangeren mit PCOS deutlich vermindert (C J Glueck, Wang, Kobayashi, Phillips & Sieve-Smith, 2002). Auch eine Reduktion des Wiederholungsrisiko für GDM konnte unter Metforminbehandlung von Schwangeren mit PCOS beobachtet werden (Charles J Glueck, Pranikoff, Aregawi & Wang, 2008). Eine strenge Indikationsstellung zur Behandlung mit Metformin wird gefordert. Unter alleiniger Metformintherapie ist in bis zu 46,3 % der Fälle keine suffiziente Blutglukoseeinstellung möglich, sodass im Verlauf eine zusätzliche Insulingabe erforderlich wird (Rowan u. a., 2008).

Die Substanzgruppen der Alpha-Glukosidasehemmer, Glitazone, Glinide, DPP-4-Hemmer und GLP-1-Analoga sind mangels Zulassung, fehlender Erfahrung und unsicherer Datenlage bei Schwangeren mit GDM nicht indiziert.

Um die Wirksamkeit und Sicherheit oraler Antidiabetika - insbesondere im ersten Trimenon - belegen zu können, bedarf es noch weiterer Studien. Auch postpartale Langzeitstudien zur weiteren Entwicklung der Kinder stehen noch aus (Ho, Liew, Cunanan & Lee, 2007; Nicholson u. a., 2009).



# Kapitel 2

## Eigene Studie

### 2.1 Fragestellung

Ziel dieser Studie an Patientinnen mit Risikofaktoren für GDM, war erstmals das Outcome von Schwangerschaften nach ART bei präkonzeptioneller Gabe von Metformin und frühzeitigem Screening auf GDM zu analysieren.

### 2.2 Patientinnen

#### 2.2.1 Auswahlkriterien

Das Studiendesign war nicht-interventionell, sondern retrospektiv und nicht kontrolliert. Insgesamt wurden 107 Patientinnen in die Studie eingeschlossen, die sich alle aufgrund eines unerfüllten Kinderwunsches zur Sterilitätsdiagnostik und –therapie im Kinderwunschzentrum Regensburg vorstellten. Die Dauer der ungewollten Kinderlosigkeit betrug bei allen Patientinnen mindestens ein Jahr. Patientinnen mit einem bereits präkonzeptionell manifesten Diabetes mellitus (Typ 1 oder 2) wurden nicht in die Studie miteinbezogen.

Die Datenerfassung erfolgte zwischen 2008 und 2011 (Erstvorstellung bis letzte Geburt). Bei der Erstvorstellung wurde eine ausführliche Eigenanamnese erhoben.

Dabei wurden Risikofaktoren wie Übergewicht, kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. arterielle Hypertonie), PCOS, vorausgegangener GDM, die Geburt eines makrosomen Kindes (Geburtsgewicht > 4500 g), frühere Totgeburten, habituelle Abortneigung, wiederholtes Implantationsversagen (Repeated implantation failure, RIF), schwere Fehlbildungen bei bereits geborenen Kindern, positive Familienanamnese für Diabetes mellitus und ethnische Zugehörigkeit/Herkunft erfasst.

Eine vaginale Ultraschalluntersuchung zur Beurteilung der Ovarien und eine Blutuntersuchung auf Hyperandrogenämie wurden bei jeder Patientin durchgeführt. Klinische Zeichen einer Hyperandrogenämie wie Akne, Hirsutismus und Zyklusunregelmäßigkeiten – z.B. Oligo- und Amenorrhoe – wurden ebenso dokumentiert. Das PCOS wurde nach den Kriterien des ESHRE/ASRM Konsensus diagnostiziert.

Bei jeder Patientin wurde ein OGTT durchgeführt, um einen präexistierenden Diabetes mellitus oder eine IR vor Beginn der Kinderwunschbehandlung zu erkennen. Alle 107 Frauen wurden bereits präkonzeptionell mit Metformin behandelt, hauptsächlich aufgrund eines PCOS oder einer IR, teils aber auch wegen anderer Risikofaktoren für einen GDM. Weitere OGTTs wurden unmittelbar nach Feststellung der Schwangerschaft und im weiteren Verlauf der Schwangerschaft (im 2. und 3. Trimenon) durchgeführt. Frauen, bei denen ein GDM oder eine IGT diagnostiziert wurde, erhielten eine sofortige professionelle diätetische Beratung und ein Blutglukosemessgerät für die Selbstkontrolle.

Die diabetologische Mitbetreuung der Frauen erfolgte durch die diabetologischen Schwerpunktpraxen Prof. Seifarth und Drs. Nusser und Kreisel (Weichser Weg 5, 93059 Regensburg). In den Fällen, in denen die alleinige Umstellung der Ernährung nicht zur Normalisierung der Blutzuckerwerte führte, wurde eine Insulintherapie eingeleitet.

Um die Daten zum Schwangerschaftsverlauf und –ausgang – z.B. weitere Testergebnisse von OGTTs, perinatale Komplikationen, Geburtsmodus und Gesundheitszustand der Neugeborenen – zu ermitteln, wurden die Patientinnen sowie ihre Frauen- und Hausärzte telefonisch kontaktiert. Die Geburtsberichte wurden aus den jeweiligen Entbindungskliniken angefordert.

Von allen Patientinnen lag eine unterschriebene Einverständniserklärung zur Datenauswertung für wissenschaftliche Zwecke vor. Die Studie wurde von der Ethik-

kommission der Bayerischen Landesärztekammer zustimmend bewertet und in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

## **2.2.2 Patientinnencharakteristik**

### **Alter**

Das angegebene Alter der Patientinnen bezieht sich auf den Zeitpunkt der Erstvorstellung im Kinderwunschzentrum vor Beginn der ART.

### **Sterilität**

Eine Sterilität liegt definitionsgemäß dann vor, wenn bei einem Paar innerhalb eines Jahres trotz regelmäßigem ungeschütztem Geschlechtsverkehr keine Schwangerschaft eintritt. Bei allen Patientinnen lag eine Sterilität vor, wobei zwischen primärer und sekundärer Sterilität (bereits vorausgegangene Schwangerschaft) unterschieden wurde.

### **BMI und arterieller Blutdruck**

Der Blutdruck nach Riva Rocci (RR), die Größe und das präkonzeptionelle Gewicht der Frauen wurden zum Zeitpunkt der Durchführung des OGTT ermittelt. Der Body-Mass-Index wurde entsprechend folgender Formel berechnet:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht in kg}}{(\text{Körpergröße in m})^2}$$

Die Gewichtseinteilung anhand des BMI erfolgte nach den Kriterien der WHO (Tabelle 2.1).

**Tabelle 2.1:** Klassifikation der BMI-Werte nach den Kriterien der WHO (Stand 2008).

Körpergewicht	Kategorie	BMI
Untergewicht	starkes Untergewicht	$\leq 16,0$
	mäßiges Untergewicht	16,0–16,99
	leichtes Untergewicht	17,0–18,49
Normalgewicht	Normalgewicht	18,5–24,99
Übergewicht	Präadipositas	25,0–29,99
Adipositas	Adipositas Grad I	30,0–34,99
	Adipositas Grad II	35,0–39,99
	Adipositas Grad III	$\geq 40,0$

### Eigenanamnese

Neben den Risikofaktoren für GDM wurden internistische Begleiterkrankungen anamnestisch, klinisch sowie laborchemisch erfasst. Dazu gehörten Stoffwechselstörungen wie Hypothyreose, Hyperprolaktinämie und Hyperlipidämie und gynäkologische Erkrankungen wie Uterus myomatosus, Endometriose und Endometriumpolypen. Weitere evaluierte Risikofaktoren waren Asthma bronchiale, Epilepsie, Allergien, arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Depressionen, Gerinnungsstörungen wie Thrombophilie und das Ulrich-Turnersyndrom (UTS). Bei manchen Patientinnen lagen keine Begleiterkrankungen, bei anderen mehrere gleichzeitig vor.

Regelmäßig eingenommene Medikamenten wie Schilddrüsenhormone (L-Thyroxin), Jodid, Sexualhormone (Östrogene), Lipidsenker (Bezafibrat), Dopaminagonisten (Cabergolin), Immunsuppressiva, Antihypertonika oder Antidepressiva wurden ebenso dokumentiert. Auch hier nahmen manche Patientinnen mehrere Präparate gleichzeitig ein.

### Familienanamnese

Die Familienanamnese fokussierte sich auf das Auftreten von Diabetes mellitus bei Verwandten ersten oder zweiten Grades.

### 2.2.3 Konzeptionsart und Geburt

Eine natürliche Empfängnis war bei keiner Frau erfolgreich. Die Konzeptionsart wurde klassifiziert in:

- ovarielle Stimulation mit Gonadotropinen (OI) und/oder intrauteriner Insemination (IUI)
- In-vitro-Fertilisation (IVF)
- IVF in Kombination mit einer intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI)
- Embryotransfer (ET) von frischen oder zuvor kryokonservierten Zellen im sogenannten Kryozyklus.

Die Konzeptionsart, das Konzeptionsdatum sowie das Alter zum Zeitpunkt der Konzeption wurden dokumentiert.

#### Konzeption

Der Schwangerschaftsnachweis erfolgte sowohl biochemisch als auch klinisch. Als erfolgreiche Konzeption bzw. biochemische Schwangerschaft wurde ein HCG-Anstieg  $> 10$  IU im Serum bewertet. Das Gestationsalter wurde anhand des dokumentierten Konzeptionsdatums (Datum des Embryonentransfers) im Rahmen der ART rechnerisch ermittelt. Der Nachweis einer Chorionhöhle, meist in der 7. SSW, wurde als klinische Schwangerschaft bewertet. Geminigraviditäten wurden ebenfalls sonographisch erfasst und dokumentiert.

#### Schwangerschaftsverlauf

Die dokumentierten Daten zum Schwangerschaftsverlauf umfassten die Durchführung des OGTTs, das Datum der Durchführung und somit das Datum der Erstdiagnose des GDM. Die entsprechende SSW wurde daraus errechnet.

In den Fällen, in denen es zu einem Abort kam, wurde die Schwangerschaftswoche dokumentiert und der Bericht des Pathologen zum untersuchten Abortgewebe angefordert. Biochemische Aborte im Sinne eines HCG-Abfalls nach ursprünglichem Anstieg über 10 IU und Extrauteringraviditäten (EUG) wurden ebenfalls dokumentiert.

## **Geburtsmodi**

Die Geburtsmodi wurden unterteilt in:

- vaginal spontan
- vaginal operativ
- primäre und sekundäre Sectio caesarea
- Notsectio

Beim Einsatz von Hilfsmitteln wie Saugglocke und/oder Geburtszange - zur Unterstützung der Geburt während der Austreibungsphase – wurde der Geburtsmodus als vaginal operativ bewertet. Waren keine Hilfsmittel notwendig wurde der Geburtsmodus als vaginal spontan klassifiziert.

Sectiones, die vor Einsetzen der Eröffnungswehen erfolgten, wurden definitionsgemäß als primär klassifiziert. Als sekundär wurden dagegen Sectiones bewertet, die nach Beginn der Eröffnungswehen erfolgten. Die notfallmäßig durchgeführten S.c. (Entschluss-Entwicklungs-Zeit < 20 Minuten) wurden als Notsectiones bezeichnet.

## **Gestationsalter**

Die SSW, in der die Geburt erfolgte, wurde dokumentiert. Daraus erfolgte die Einteilung der Neugeborenen in Frühgeburt, Termingeburt und Übertragung. Tabelle 2.2 gibt eine Übersicht über die Kriterien der Einteilung.

**Tabelle 2.2:** Einteilung des Gestationsalters nach WHO (WHO, 1977).

Gestationsalter in SSW	Klassifikation
> 42 SSW	Übertragung
37 bis 42 SSW	Termingeburt
32 bis <37 Wochen	„Moderate to late preterm“ (Frühgeburt)
28 bis <32 Wochen	„Very preterm“ (Frühgeburt)
< 28 Wochen	„Extremely preterm“ (Frühgeburt)

### Geburtsgewicht und Gesundheitszustand

Das Geburtsgewicht der Neugeborenen konnte aus dem Geburts- oder Entlassungsbericht entnommen werden. Das Geburtsgewicht wurde entsprechend der WHO in die Kategorien extrem niedriges Geburtsgewicht (extremely low birth weight, ELBW), sehr niedriges Geburtsgewicht (very low birth weight, VLBW) niedriges Geburtsgewicht (low birth weight, LBW), normales Geburtsgewicht (normal birth weight, NBW) und Übergewicht (high birth weight, HBW) nach WHO eingeteilt, siehe Tabelle 2.3 (World Health Organization, 1992).

**Tabelle 2.3:** Einteilung des Geburtsgewichts nach der World Health Organization (1992).

Geburtsgewicht	Einteilung	bzw. Bezeichnung	Englische Bezeichnung
< 1000 g	extrem niedriges Geburtsgewicht		extremely low birth weight (ELBW)
< 1500 g	sehr niedriges Geburtsgewicht		very low birth weight (VLBW)
< 2500 g	niedriges Geburtsgewicht		low birth weight (LBW)
2500-4499 g	normales Geburtsgewicht		normal birth weight (NBW)
≥ 4500 g	Übergewicht		high birth weight (HBW)

Eine weitere Klassifikation der Geburtsgewichte kann anhand von Standard-Perzentilen erfolgen. Unterhalb der 10. Perzentil liegende Kinder werden als „small for gestational age“ (SGA) mit/ohne Wachstumsretardierung bezeichnet.

Dokumentiert wurden postpartale Verlegungen in eine Kinderklinik, intensivmedizinische Behandlung, Fehlbildungen und andere Besonderheiten – wie etwa Hodenhochstand, Hämangiome und erweiterte Hirnventrikel. Die Indikationen zur Verlegung in die Kinderklinik, wie Atemstörung oder Hypoglykämie, wurde ebenfalls erfasst.

## **2.3 Methoden**

### **2.3.1 Datenerfassung**

Die Datensammlung fand in der Altpraxis Professor Dr. med. Seifert und Professorin Dr. med. Bals-Pratsch im Zeitraum zwischen 2008 und 2011 statt. Unter Anwendung der Softwareprogramme MEDISTAR (MEDISTAR Praxiscomputer GmbH, Karl-Wiechert-Allee 64, 30625 Hannover) und RecDate (Serono Pharma GmbH, Freisinger Straße 5, 85716 Unterschleißheim) wurden die erhobenen Daten der Patientinnen, inklusive der OGTT Testergebnisse und externer Befunde, in einer Datenbank archiviert. Die Ergebnisse der extern durchgeführten OGTTs wurden in den diabetologischen Schwerpunktpraxen Drs. med. Nusser und Kreisel und Drs. med. Seifarth und Schehler oder in manchen Fällen bei den jeweiligen Patientinnen und ihren Frauenärztinnen telefonisch erfragt oder per Fax angefordert.

### **2.3.2 PCOS Diagnostik**

Bei der Erstvorstellung wurde routinemässig Blut abgenommen und eine ausführliche Anamnese erhoben. Dabei wurden u.a. Informationen zur Zyklusregelmässigkeit sowie zur Menstruation (Oligo- bzw Amenorrhoe) erfasst. Klinische Zeichen einer Hyperandrogenämie wie Hirsutismus, Akne und Alopezie wurden ebenfalls vermerkt.

Störungen des Hormonhaushalts wurden durch eine laborchemische Blutuntersuchung erkannt oder ausgeschlossen. Die laborchemisch untersuchten Hormone und Parameter waren Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH), Thyreoglobulin-Antikörper, humane Thyreoperoxidase Antikörper (hTPO-Ak), Prolaktin, luteinisie-



rendes Hormon (LH), follikelstimulierendes Hormon (FSH), Östradiol, Testosteron und freies Testosteron, Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG), Progesteron u.a. Die Normwerte sind in der Tabelle 2.9 aufgeführt.

Die Diagnose PCOS wurde entsprechend der Rotterdam Kriterien aus dem Jahr 2003 gesichert (siehe Kapitel 1.4.2). Nach diesen liegt ein PCOS vor wenn 2 der folgenden 3 Kriterien erfüllt sind:

- chronische Anovulation mit Oligo-/Amenorrhoe (Zyklus  $\geq 35$  Tage)
- klinischer und/oder biochemischer Hyperandrogenismus
- polyzystische Ovarien im Ultraschall: zwölf oder mehr Follikel mit maximal 9 mm Durchmesser in mindestens einem Ovar und/oder ein vergrößertes Ovarvolumen ( $> 10$  ml)

Zum Ausschluss anderer Ursachen wurde eine ausführliche Medikamentenanamnese erhoben und differentialdiagnostisch in Betracht kommende Erkrankungen wie Morbus Cushing, das adrenogenitale Syndrom und androgenbildende Tumore wurden ausgeschlossen.

### 2.3.3 Oraler Glukosetoleranz-Test (OGTT) und Insulinresistenz (IR)

#### Basis-OGTT mit Insulinresistenztestung

Bei allen 107 Frauen wurde der einstufige 75 g-OGTT durchgeführt um eine gestörte Glukosetoleranz bzw. einen bereits manifesten Diabetes mellitus zu erkennen und die IR zu bestimmen. Alle Patientinnen wurden aufgefordert, mindestens drei Tage vor dem Test ihre Kohlenhydratzufuhr nicht einzuschränken und sich an ihre normalen, individuellen Ess- und Trinkgewohnheiten zu halten. Nach Einhaltung einer mindestens 8-Stündigen Nahrungskarenz (max. 14 Stunden) wurde die erste Blutprobe aus einer peripher gelegenen venösen Verweilkanüle entnommen und die nüchterne Blutglukose sowie die basale Insulinkonzentration bestimmt. Aus den basalen Blutzucker- und Insulinwerten wurde der homeostatic model assessment (HOMA) Index zur Quantifizierung der Insulinsensitivität mit folgender Formel berechnet:

$$\text{HOMA Index} = \frac{\text{Insulin (nüchtern, } \mu\text{U/ml)} * \text{Blutzucker (nüchtern, mmol/l)}}{22,5}$$

**Tabelle 2.4:** Bewertung des Homeostasis model assessment (HOMA) Index.

HOMA Index	Intepretation
$\leq 1,0$	normal
$> 2,0$	Hinweis auf eine Insulinresistenz
$> 2,5$	Insulinresistenz sehr warhscheinlich
$> 5,0$	Durchschnittswert bei Typ 2 Diabetikern

Ein HOMA Index  $> 2,0$  wurde dabei als pathologisch gewertet, siehe Tabelle 2.4. Es wurden außerdem die in Tabelle 2.5 dargestellten Parameter des Lipidhaushalts/-gehalts zur Beurteilung der Insulinsensitivität bestimmt.

**Tabelle 2.5:** Normwerte der bestimmten Lipide und des Leptin im Serum.

Lipidgehalt(-konzentration) im Serum	Normbereich
Triglyceride	$< 200 \text{ mg/dl}$
Gesamtcholesterin	$\leq 200 \text{ mg/dl}$
LDL-Cholesterin	$< 130 \text{ mg/dl}$
HDL-Cholesterin	$> 45 \text{ mg/dl}$
LDL/HDL-Cholesterin Quotient	$\leq 3,5$
Leptin	$3,63\text{-}18 \text{ ug/l}$

Nach Entnahme der ersten Blutprobe erhielten alle Patientinnen 75 g Glukose in 300 ml Wasser verdünnt per os. Nach ein und zwei Stunden erfolgten erneute venöse Blutabnahmen um die Blutglukose- und Insulinkonzentrationen zu bestimmen. Alle Patienten hielten sich während der gesamten Testdauer in der Praxis auf, sodass Störfaktoren wie Rauchen, Essen und körperliche Belastung ausgeschlossen werden konnten.

Die Interpretation der Ergebnisse erfolgte gemessen an den Grenzwerten von

Carpenter und Coustan (Tabelle 2.6), die von dem 4. Internationalen Workshop zum GDM, der American Diabetes Association und der Deutsche Diabetes Gesellschaft akzeptiert wurden.

**Tabelle 2.6:** Grenzwerte nach Carpenter und Coustan (1982) zur Bewertung des OGTTs. Bei Erreichen eines Grenzwertes liegt eine IGT vor. Bei Erreichen oder Überschreiten von 2 Grenzwerten liegt ein GDM vor.

Messzeitpunkt	Normwerte
nüchtern	< 90 mg/dl (5,0 mmol/l)
nach 1 h	< 180 mg/dl (10,0 mmol/l)
nach 2 h	< 155 mg/dl (8,5 mmol/l)

Zur Beurteilung der IR wurde zusätzlich der Insulinsensitivitätsindex (ISI) aus den Daten des OGTTs mit Hilfe des Matsuda-Index (Matsuda & DeFronzo, 1999) errechnet:

$$ISI = \frac{10000}{\sqrt{(G_0 * I_0) * (G_{mean} * I_{mean})}}$$

Mit folgenden Variablen:

- $G_0$  = Nüchternglukosekonzentration (mmol/l)
- $I_0$  = Nüchterninsulinkonzentration (mU/l)
- $G_{mean}$  = Mittelwert der Glukosekonzentrationen (mmol/l) bei 0h (nüchtern), nach 1h und 2h
- $I_{mean}$  = Mittelwert der Insulinkonzentrationen (mU/l) bei 0h (nüchtern), nach 1h und 2h

Dieser Index zeigt die beste Übereinstimmung mit dem sogenannten Clamp-Test, welcher als wissenschaftlich fundierteste Methode gilt um die IR zu bestimmen, aber aufgrund der hohen Kosten und des hohen Zeitaufwandes nur bei klinischer Forschungstätigkeit zum Einsatz kommt (Buchanan, Watanabe & Xiang, 2010). Durch

die hohe Sensitivität und Spezifität des ISI kann eine IR bereits in einem sehr frühen Stadium nachgewiesen werden. Der Normbereich der Insulinsensitivität nach Matsuda beträgt 6–12, Werte kleiner 6 werden als pathologisch, entsprechend einer IR, bewertet.

### **Zweiter OGTT (ohne Insulinverlauf) unter Metformin**

Bei allen 107 Frauen wurde präkonzeptionell eine Behandlung mit Metformin begonnen. Die Indikationen zum Therapiebeginn waren das Vorliegen von PCOS und/oder IR, vor allem aber auch das Vorliegen anderer Risikofaktoren für GDM wie RIF, RSA und Adipositas. Die Dosierung betrug für die ersten 7 Tage 500 mg mit dem Abendessen, 2 x 500 mg für weitere 7 Tage und dann abhängig vom Körpergewicht von 1500 mg (3 x 500 mg) bis zu max. 3000 mg (3 x 1000 mg) pro Tag.

**Tabelle 2.7:** Gewichtsadaptierte, präkonzeptionelle Dosierung von Metformin.

<b>Metformin Dosierung</b>	<b>Körpergewicht (kg)</b>
2 x 500 mg	< 60 kg
3 x 500 mg	> 60 kg
2 x 1000 mg	> 100 kg oder BMI > 30

Postkonzeptionell (nach Embryotransfer) wurde bei positivem Schwangerschaftstest innerhalb von vier Wochen erneut ein 75-g-OGTT in einer der diabetologischen Schwerpunktpraxen Drs. Nusser und Kreisel und Drs. med. Seifarth und Schehler durchgeführt, um einen GDM zu detektieren. Die präkonzeptionell begonnene Metformintherapie wurde bei allen Patientinnen fortgesetzt.

### **Dritter OGTT (ohne Insulinverlauf) ohne Metformin**

Metformin wurde nach Erkennen der Herzaktion abgesetzt, meist in der 7. SSW. Eine Woche nach Absetzen von Metformin wurde bei allen Patientinnen, bei denen nach positivem Schwangerschaftstest der OGTT unauffällig war, zum Ausschluß eines früh einsetzenden GDM erneut ein 75 g-OGTT durchgeführt.

Insgesamt entwickelten in der Frühschwangerschaft 43 Frauen einen GDM und 15 eine IGT. Die nachfolgende Aufklärung und Therapie unterschied sich für beide Gruppen nicht. Bei 49 Frauen waren die Testergebnisse unauffällig.

Zur Weiterbetreuung nach Feststellen der Schwangerschaft wurden die Patientinnen an ihre jeweiligen Gynäkologen zurücküberwiesen. Dies erschwerte die Weiterverfolgung bezüglich Kontroll OGTTs im zweiten (4. OGTT) und dritten Trimenon (5. OGTT) bei den 49 anfangs unauffälligen Patientinnen (hauptsächlich aufgrund mangelnder Compliance). Die Ermittlung der Kontroll OGTTs dieser ursprünglich unauffälligen Patientinnen ergab, dass 2 Patientinnen einen GDM während des 2. oder 3. Trimenon entwickelten, 2 Patientinnen eine IGT, 2 Patientinnen keine weiteren Tests durchführten, und die restlichen 43 Patientinnen unauffällig blieben. Die 2 Patientinnen, bei denen keine weiteren OGTTs durchgeführt wurden, wurden als unauffällig gewertet.

Bei 2 der 15 IGT Patientinnen ist die Glukosestörung in einen GDM übergegangen. Insgesamt gabt es also bis zum 3. Trimenon 47 Patientinnen mit GDM, 15 mit IGT und 45 blieben unauffällig.

### **2.3.4 Management des GDM**

Wurden ein GDM oder eine IGT diagnostiziert, so erfolgte die sofortige Einleitung der GDM Therapie entsprechend den zum Studienzeitpunkt gültigen Empfehlungen der DDG (Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) u. a., 2008). Diese beinhaltet eine Diabetes-Schulung, eine Ernährungsumstellung und regelmässige körperliche Bewegung als Erstmaßnahmen. Die Patientinnen erhielten ein Blutzuckermessgerät für die tägliche BZ-Selbstkontrolle, nach der ein 4-Punkte-Tagesprofil bestehend aus einer morgendlichen Nüchternmessung und weiteren Messungen 1 oder 2 Stunden nach Beginn der 3 Hauptmahlzeiten erstellt wurde. Nach einer Woche folgte die Wiedervorstellung beim Diabetologen zur Entscheidung, ob die diätetische Behandlung ausreichend oder zusätzlich eine Insulinbehandlung notwendig war.

Eine intensivierte, nach Blutglukosemessergebnissen dosisadaptierte Insulintherapie wurde begonnen bei mehrfacher Überschreitung der Blutglukosezielwerte (mindestens zwei präprandiale und/oder postprandial erhöhte Werte pro Vier-Punkt-Tagesprofil an mindestens zwei Tagen). Es fand außerdem eine weitere Schulung und

**Tabelle 2.8:** Zielwerte der Blutglukose (kapilläres Vollblut) unter Therapie entsprechend den Empfehlungen der DDG 2008 (Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) u. a., 2008).

Zeitpunkt	Blutglukosewert (mg/dl)
nüchtern/präprandial	60-90 mg/dl
1 Stunde postprandial	$\leq 140$ mg/dl
2 Stunden postprandial	$\leq 120$ mg/dl

individuelle und situationsbezogene Behandlung bis zur Entbindung mit Routinekontrollen/Besprechungen maximal alle zwei Wochen statt.

## 2.4 Laboruntersuchungen

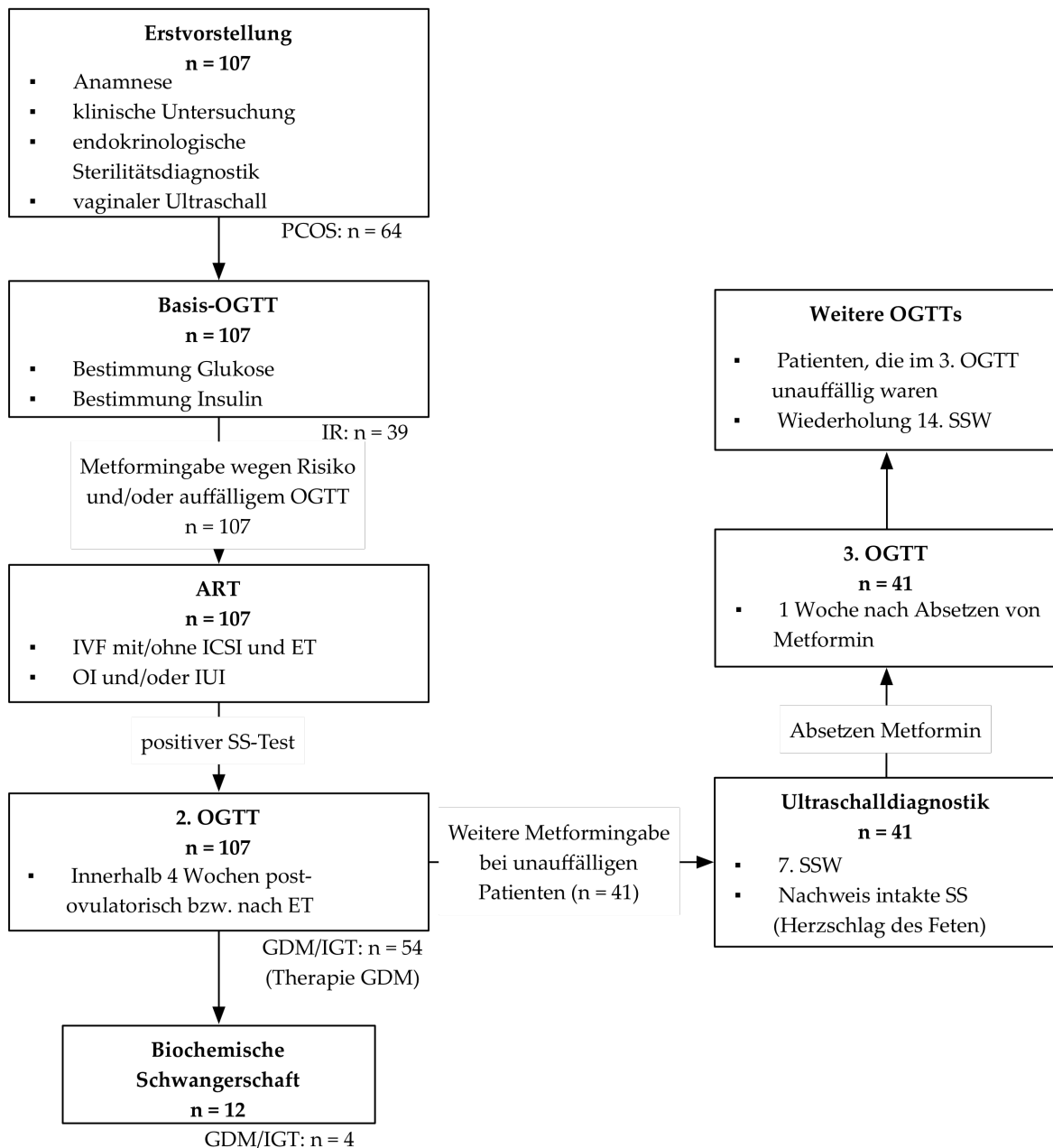
Sämtliche Laboruntersuchungen fanden im synlab Weiden (Zur Kesselschmiede 4, 92637 Weiden) statt. Siehe Tabelle 2.9.

## 2.5 Statistik

Zur Datenanalyse wurde die Programmiersprache R (Version 3.1.3) benutzt. Dazu wurden die Daten aus der Microsoft Excel Tabelle in R importiert. Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha = 0.05$  festgelegt.

**Tabelle 2.9:** Normwerte untersuchter Hormone und Antikörper.

Laborwert		Normbereich
SHBG		20-130 mmol/l
DHEA-Sulfat	prämenopausal	0,8-3,4 ug/ml
	postmenopausal	0,1-0,6 ug/ml
Freies Testosteron	Follikuläre Phase	0,45-3,17 pg/ml
	Luteale Phase	0,46-2,48 pg/ml
	Orale Kontrazeption	0,55-2,01 pg/ml
	postmenopausal	0,29-1,73 pg/ml
TSH		0,3-4,0 uIU/ml
Freies T3	14-18 Jahre	3,5-7,7 pmol/l
	> 18	3,9-6,7 pmol/l
Freies T4		12-22 pmol/l
AK gegen hTPO		< 40 U/ml
Thyreoglobulin AK		< 20 U/ml
Homocystein		< 10 umol/l
AMH	15-45 Jahre	1,0-10 ng/ml
	> 45 Jahre	< 1,0 ng/ml
Inhibin B	14-18 Jahre	14,0-362,0 pg/ml
	prämenopausal	10,0-240,0 pg/ml
	postmenopausal	< 7,0 pg/ml
Androstendion		0,4-4,95 ng/ml
Cortisol	Morgens	45,0-240 ng/ml
	Abends	18,0-65,0 ng/ml

**Abbildung 2.1:** Abfolge der Untersuchungen von der Erstvorstellung bis zum 3. OGTT.



# Kapitel 3

## Ergebnisse

### 3.1 Patientinnen

Insgesamt wurde im Rahmen der Doktorarbeit das Outcome nach ART von 107 sterilen Patientinnen erfasst und ausgewertet.

#### 3.1.1 Sterilität

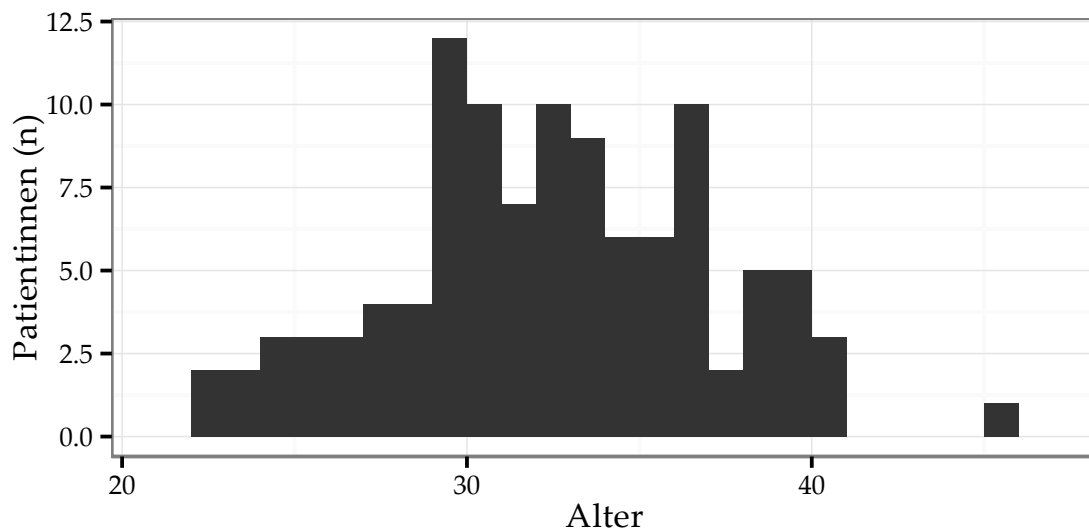
Von den 107 sterilen Patientinnen lag bei 50 Patientinnen (46.7 %) eine sekundäre Sterilität vor. Als Abort wurde dabei auch eine biochemische Schwangerschaft, d.h. ein transients HCG-Anstieg, gewertet. Bei den übrigen 57 Patientinnen (53.3 %) lag eine primäre Sterilität vor (siehe Tabelle 3.1).

**Tabelle 3.1:** Anzahl der Patientinnen mit Abort oder Geburt in der Vorgeschichte.

Sterilität	
Primäre Sterilität	53 % (57)
Geburt in der Vorgeschichte	12 % (13)
Abort in der Vorgeschichte	27 % (29)
Abort und Geburt in der Vorgeschichte	7 % (8)

### 3.1.2 Alter

Das Alter der Patientinnen lag zum Zeitpunkt der Erstvorstellung zwischen 22 und 45 Jahren. Das untere Quartil lag bei 29 Jahren, das obere Quartil bei 36 Jahren. Der Altersmedian betrug 33 Jahre (Mittelwert 32.43 Jahre).



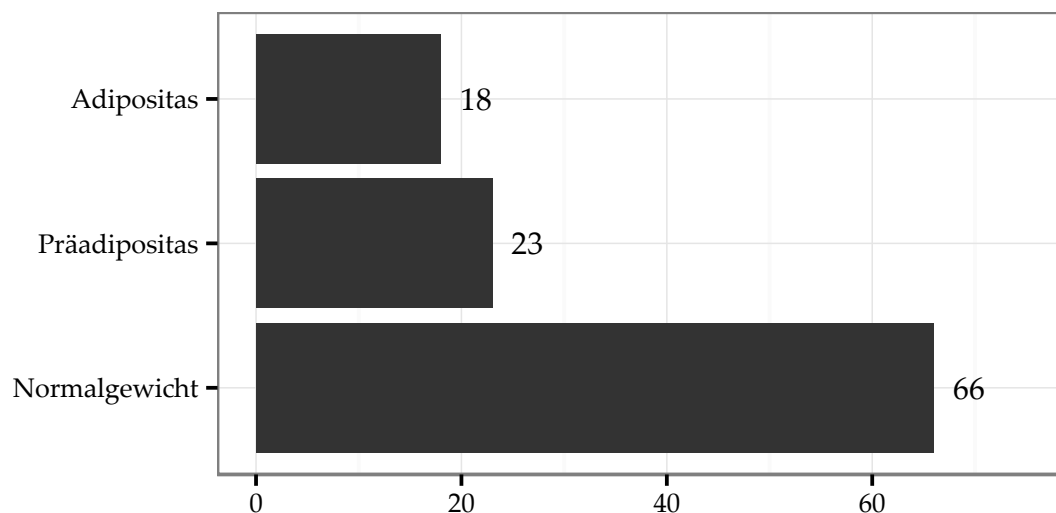
**Abbildung 3.1:** Altersverteilung der Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung.

### 3.1.3 BMI

Der BMI der Patientinnen lag zwischen 19.3 und 45 kg/m<sup>2</sup> mit einem Mittelwert von 25.3 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm 5.3$ ). Abbildung 3.2 zeigt die Einteilung der Patientinnen anhand ihres BMI nach WHO (siehe Kapitel 2.2.2). Von den 107 Patientinnen waren 66 (61.7 %) normalgewichtig, demgegenüber waren 41 (38.3 %) präadipös oder adipös. Keine der Patientinnen war untergewichtig, d.h. bei keiner Patientin lag der BMI unter 18.5 kg/m<sup>2</sup>.

### 3.1.4 PCOS und Insulinresistenz

Entsprechend der Rotterdam-Kriterien lag bei 64 (59.8 %) der Patientinnen ein Polyzystisches Ovarialsyndrom vor. Eine IR (ISI < 6 und/oder HOMA > 2) lag bei 39



**Abbildung 3.2:** Einteilung der Patientinnen gemäß der Adipositas-Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation.

(36.4 %) der Frauen mit Kinderwunsch vor.

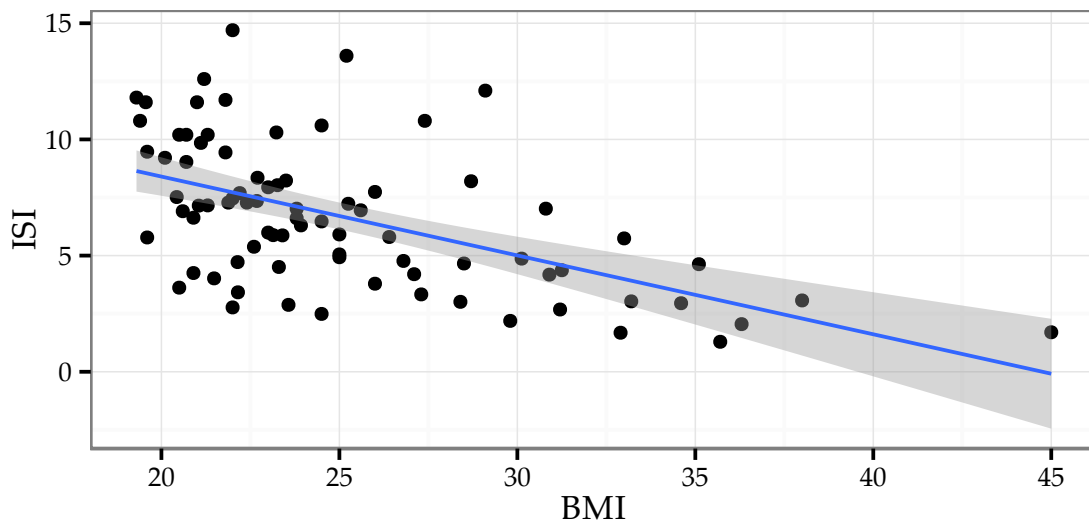
Unter den 64 Frauen mit PCOS wurde bei 19 (29.7 %) eine IR diagnostiziert. Demgegenüber zeigten unter den 43 Frauen ohne PCOS 20 (46.5 %) eine IR. Der Unterschied war dabei nicht signifikant ( $p = 0.076$ ).

### 3.1.5 Insulinsensitivitätsindex

Der Insulinsensitivitätsindex (ISI) lag zwischen 1.29 und 14.7 mit einem Mittelwert von  $6.66 (\pm 3.11)$ . Eine lineare Regressionsanalyse zwischen BMI und ISI (Abbildung 3.3) zeigt einen signifikanten Zusammenhang ( $p < 0.001$ ) mit großer Effektstärke ( $R^2 = 0.29$ ), d.h. je größer der BMI, desto niedriger die Insulinsensitivität.

### 3.1.6 Nebendiagnosen

Die häufigsten Begleiterkrankungen bei Frauen mit Kinderwunsch waren Hypothyreose, Uterus myomatosus und Endometriose. Abbildung 3.4 gibt die Anzahl der genannten Erkrankungen und die Anzahl der Patientinnen mit Nikotinabusus an. Dabei lagen bei 6 (5.6 %) der Patientinnen mehr als eine Begleiterkrankung vor.



**Abbildung 3.3:** Zusammenhang zwischen ISI und BMI ( $p < 0.001$ ,  $R^2 = 0.29$ ).

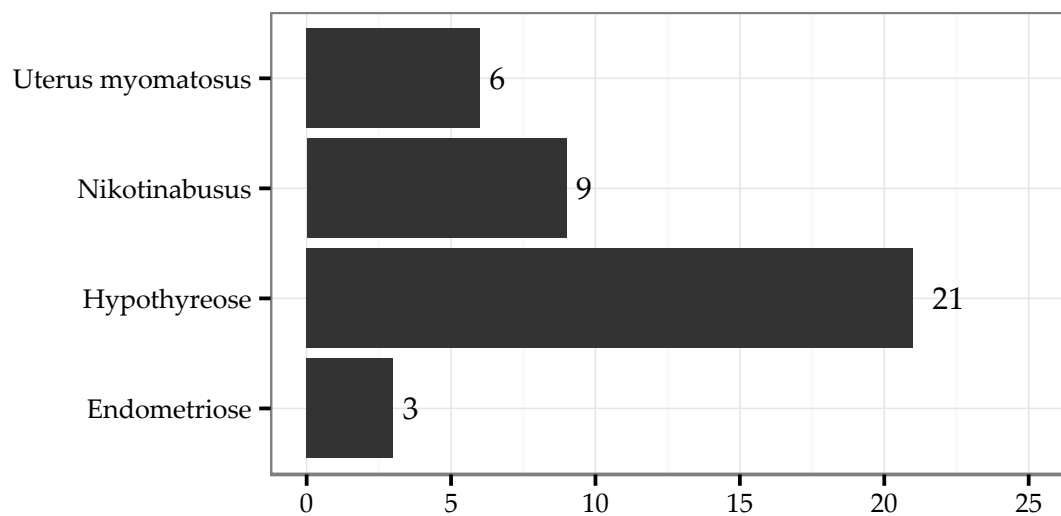
Weitere, seltenere Nebendiagnosen waren Depressionen (2), arterielle Hypertonie (2), Faktor V Leiden (2), Hyperprolaktinämie (2), Prothrombinmutation (1), Asthma (1), Hypertriglyceridämie (1), Z.n. Nierentransplantation (1) und das Ullrich-Turner-Syndrom (1).

### 3.1.7 Medikation

Alle 21 Patientinnen mit einer gesicherten Hypothyreose wurden mit einem Thyroxin-Präparat mediziert.

Die zwei Patientinnen mit einer Hyperprolaktinämie nahmen als Dauermedikation Dopamin-D2-Agonisten ein (Cabergolin bzw. Bromocriptin). Zwei Patientinnen mit arterieller Hypertonie waren mit Beta-Blockern eingestellt; eine davon war nierentransplantiert, diese erhielt zusätzlich Tacrolimus, Furosemid und Fexofenadin (ein H1-Antihistaminikum).

Eine Patientin mit Hypertriglyceridämie wurde mit einem Fibrat (Bezafibrat) behandelt. Drei Patientinnen mit diagnostizierter Depression wurden mit Antidepressiva mediziert (Paroxetin, Venlafaxin und Opipramol).



**Abbildung 3.4:** Gesicherte Nebendiagnosen und Nikotinabusus bei den untersuchten Patientinnen in absoluten Zahlen.

## 3.2 Konzeptionsart

Von den 107 Konzeptionen entstanden 98 (91.59 %) durch einen Embryotransfer von frischen oder kryokonservierten Eizellen nach IVF (mit/ohne ICSI) und 9 (8.41 %) durch ovarielle Stimulation mit Gonadotropinen (OI) und/oder intrauterine Insemination (IUI).

## 3.3 Schwangerschaftsverlauf

Postkonzeptionell konnte bei 95 Patientinnen (88.79 %) eine intakte klinische Schwangerschaft, d.h. ein Herzschlag im Ultraschall nachgewiesen werden. Bei den restlichen 12 (11.21 %) Patientinnen kam es nur zu einer biochemischen Schwangerschaft. Bei 19 (20.0 %) der 95 klinisch schwangeren Patientinnen endete die Schwangerschaft in einem Abort.

### 3.3.1 Gestationsdiabetes und IGT

In den initialen Zuckertests in der Frühschwangerschaft wurde bei 43 (40.19 %) Frauen ein Gestationsdiabetes diagnostiziert und bei 15 (14.02 %) Frauen eine gestörte Glukosetoleranz (IGT). Die übrigen 49 (45.79 %) Frauen zeigten unauffällige Testergebnisse.

Wiederholte OGTTs im 2. und 3. Trimenon bei den ursprünglich unauffälligen 49 Patientinnen ergaben, dass im weiteren Schwangerschaftsverlauf 2 (4.09 %) Patientinnen einen GDM und weitere 2 (4.09 %) eine IGT entwickelten. Bei 2 (13.33 %) Frauen mit einer IGT im initialen Zuckertest in der Frühschwangerschaft schritt diese im Verlauf zu einem GDM fort. Bei 2 Patientinnen wurden keine weiteren Tests durchgeführt, diese wurden im Folgenden als unauffällig gewertet.

Insgesamt wurde damit bei 47 (43.93 %) Schwangeren ein Gestationsdiabetes und bei 15 (14.02 %) eine gestörte Glukosetoleranz diagnostiziert. Die übrigen Patientinnen blieben während der gesamten Schwangerschaft unauffällig. Bei 9 (19.15 %) Patientinnen mit Gestationsdiabetes konnte mittels Ernährungsumstellung und körperlicher Aktivität keine suffiziente Blutzuckereinstellung erfolgen, so dass eine Therapie mit Insulin eingeleitet werden musste.

### Gestationsdiabetes, PCOS und IGT

Frauen mit PCOS zeigten in unserer Studie eine signifikant höhere Prävalenz an GDM (40.6%) bzw. IGT (18.8 %) gegenüber Frauen ohne PCOS und ohne IR (26.1 % und 4.3 %,  $p < 0.001$ ). Eine noch höhere Prävalenz (55 %) an GDM zeigten Frauen ohne PCOS, bei denen vor der Kinderwunschbehandlung eine IR diagnostiziert wurde (Bals-Pratsch, Grosser, Seifert, Ortmann & Seifarth, 2011).

### Gestationsdiabetes und Patientinnenalter

Das relative Risiko bei Schwangeren über 35 Jahren gegenüber Schwangeren unter 25 Jahren an Gestationsdiabetes zu erkranken betrug in unserer Studie 1,6. Anders formuliert hatten ältere Patientinnen ein höheres Risiko an GDM zu erkranken.

### 3.4 Aborte

Es kam bei 19 (20.0 %) der 95 klinisch schwangeren Patientinnen zu einem Abort (siehe Kapitel 3.3). Tabelle 3.2 zeigt den Zusammenhang zwischen den bekannten Risikofaktoren für einen Abort und dem tatsächlichen Outcome (Geburt oder Abort). Ein statistisch signifikanter Risikofaktor ist damit ein Abort in einer vorherigen Schwangerschaft: Bei 10 (53 %) der Patientinnen mit einem Abort endete bereits eine vorherige Schwangerschaft in einem Abort, demgegenüber zeigten nur bei 21 (28 %) der Patientinnen bei denen es zu einer Geburt kam einen vorherigen Abort ( $p = 0.038$ ). Eine zweite signifikante Korrelation ergab sich bezüglich der Erkrankung am GDM: Patientinnen mit einem Abort wiesen signifikant seltener einen GDM auf als Patientinnen, bei denen es zur Geburt kam (26 % gegenüber 53 %,  $p = 0.04$ ), siehe dazu 4.4.

**Tabelle 3.2:** Risikofaktoren für einen Abort bei Patientinnen mit klinischer Schwangerschaft.

	Abort (n = 19)	Geburt (n = 76)	Chi-Quadrat-Test
Gestationsdiabetes	26 % (5)	53 % (40)	$p = 0.04$
Insulinresistenz	37 % (7)	36 % (27)	$p = 0.915$
Adipositas	16 % (3)	18 % (14)	$p = 0.789$
PCOS	47 % (9)	59 % (45)	$p = 0.351$
Alter > 37	21 % (4)	12 % (9)	$p = 0.296$
RSA	26 % (5)	13 % (10)	$p = 0.159$
Vorheriger Abort	53 % (10)	28 % (21)	$p = 0.038$

Die zytogenetische Untersuchung des Abortgewebes ergab 3 (15.8 %) Fälle von numerischen Chromosomenaberrationen (Trisomie 16, 18, 22). In den übrigen 16 (84.2 %) Fällen war die zytogenetische Untersuchung unauffällig.

### 3.5 Geburten

Bei 76 (71.0 %) der insgesamt 107 Frauen mit Kinderwunsch kam es zu einer Entbindung.

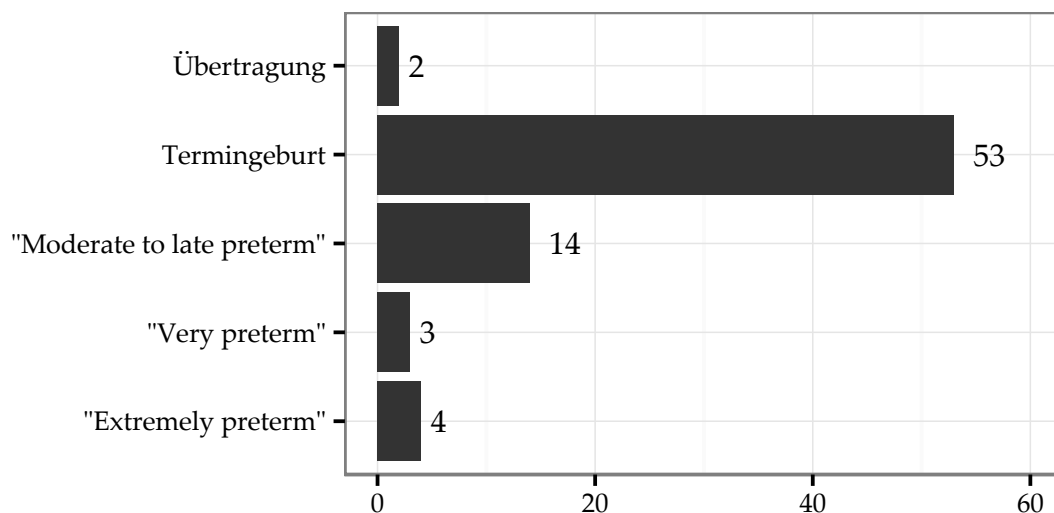
### 3.5.1 Kinderzahl

Die Gesamtzahl der lebend geborenen Kinder betrug 91. Darunter waren 15 Zwillingspaare, d.h. 30 (33.0 %) der geborenen Kinder waren Zwillinge. Demgegenüber waren 61 (67.0 %) Kinder Einlinge.

### 3.5.2 Geburtstermin

Das jüngste Kind wurde in der 24+3 Woche vaginal spontan entbunden und verstarb postpartal an einem Ventrikelseptumdefekt. Der späteste Entbindungszeitpunkt lag in der 42+1 Woche. Die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer betrug 37+3 Wochen.

Unter den insgesamt 91 Kindern waren 30 Frühgeborene (33.0 %), davon wiederum 18 (60.0 %) Zwillinge, d.h. 9 Zwillingspaare. Mit anderen Worten erfolgten 21 (27.6 %) der 76 Entbindungen vor Erreichen der vollendeten 37. SSW. Eine detaillierte Einteilung der Frühgeburten gibt Abbildung 3.5.



**Abbildung 3.5:** Anzahl der Entbindungen (insgesamt 76), eingeteilt in Frühgeburten, Termingeburten und Übertragungen. Zur Einteilung siehe Tabelle 2.2.

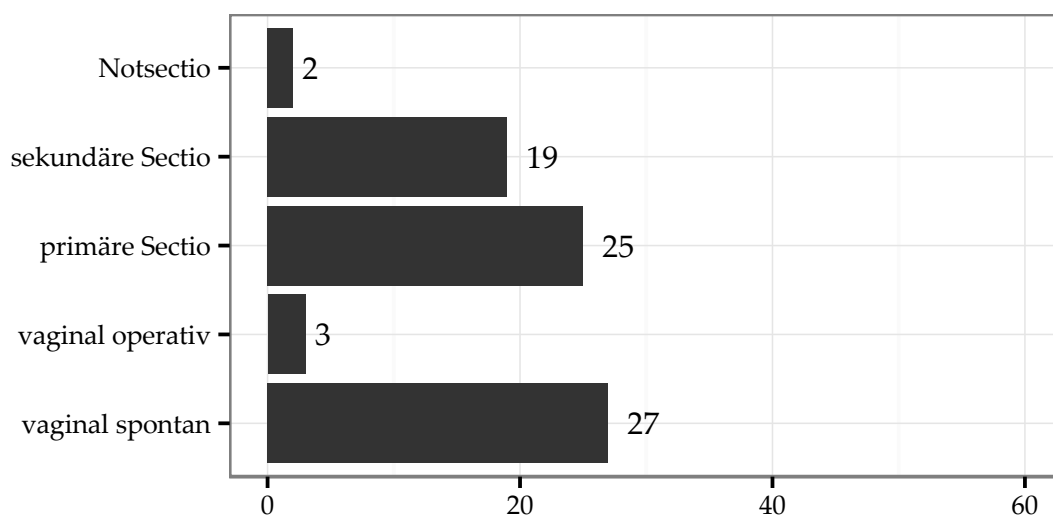
Unter den 21 Frühgeburten waren 9 (42.9 %) Zwillingsgewburten. Unter den übrigen 55 Geburten (53 Termingeburten und 2 Übertragungen) waren dagegen nur 6



(10.9 %) Zwillingsburten. Der Unterschied ist signifikant ( $p = 0.002$ ), d.h. die Geburt eines Zwillingspaars war in unserer Studie ein signifikanter Risikofaktor für das Auftreten einer Frühgeburt. Weitere signifikante Risikofaktoren konnten nicht gezeigt werden. Insbesondere zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Gestationsdiabetes, IGT, PCOS, Adipositas und dem Auftreten einer Frühgeburt.

### 3.5.3 Geburtsmodus

Bei 76 Geburten wurden 46 (60.5 %) Kinder durch Sectio caesarea entbunden. Durch primäre Sectio caesarea erfolgten 25 (32.9 %), durch sekundäre Sectio caesarea 19 (25.0 %) Entbindungen. In 2 (2.6 %) Fällen war eine Notsectio erforderlich. Vaginal erfolgten dagegen 30 (39.5 %) Entbindungen, davon 3 (3.9 %) vaginal operativ und die übrigen 27 (35.5 %) vaginal spontan.

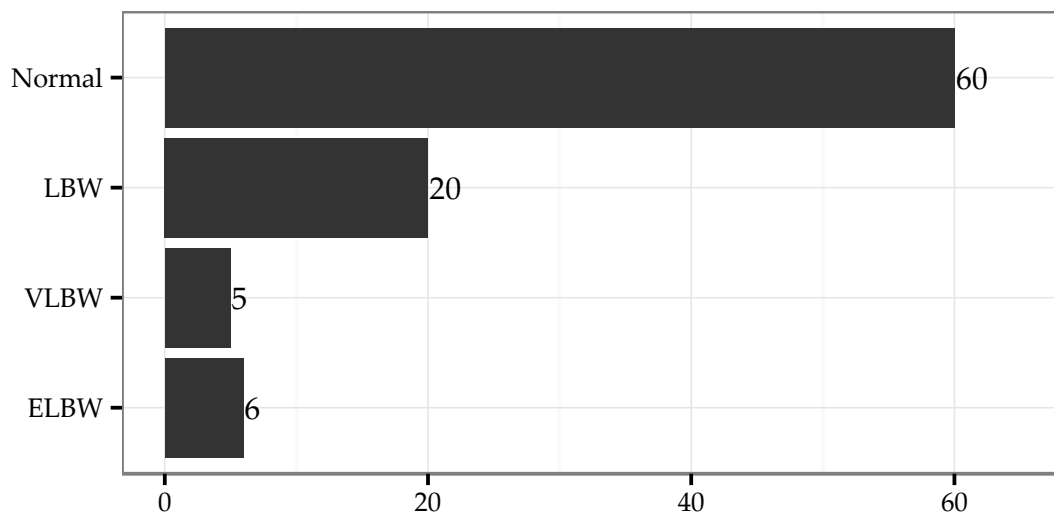


**Abbildung 3.6:** Anzahl der Kinder, die per Sectio caesarea oder vaginal entbunden wurden.

### 3.5.4 Geburtsgewicht

Das durchschnittliche Geburtsgewicht der Kinder betrug 2700 g. Eine Möglichkeit der Klassifikation der Geburtsgewichte ist die Einteilung anhand fester Gewichtswerte, unabhängig vom Gestationsalter, wie sie z.B. vom ICD-10 verwendet wird

(World Health Organization, 1992). Abbildung 3.7 gibt einen entsprechenden Überblick. Die zwei geringsten Geburtsgewichte hatte dabei ein Zwillingsspaar mit 497 g und 612 g, wobei das leichtere Kind postpartal verstarb. Das schwerste Kind wog 4445 g, d.h. keines der Kinder wurde als makrosom klassifiziert.

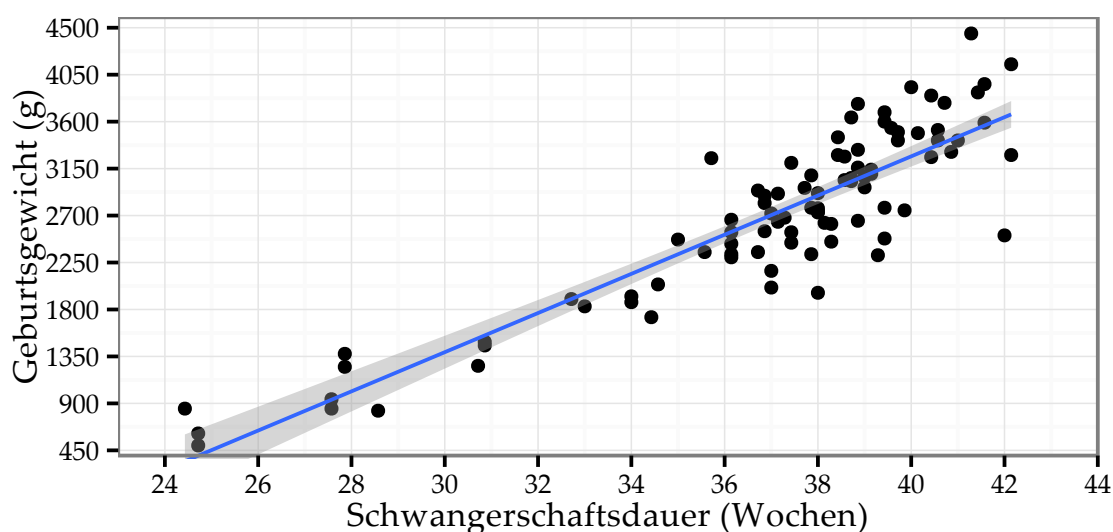


**Abbildung 3.7:** Einteilung der Kinder anhand der Geburtsgewichte nach WHO (1977). ELBW = extremely low birth weight (< 1000 g), VLBW = very low birth weight (< 1500 g), LBW = low birth weight (< 2500 g). Makrosome Kinder wiegen mindestens 4500 g.

Eine andere Möglichkeit der Klassifikation ist, die Geburtsgewichte auf das Gestationsalter zu beziehen. Small for gestational age (SGA) bezeichnet dabei Kinder, deren Geburtsgewicht unterhalb der 10 % Perzentile der Kinder mit dem gleichen Gestationsalter liegt. In unserer Studie wurden insgesamt 4 (4.4 %) der Kinder als SGA klassifiziert.

Eine Analyse der Risikofaktoren für ein niedriges Geburtsgewicht (ELBW, VLBW, LBW) konnte in unserer Studie keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zeigen. Insbesondere war ein Gestationsdiabetes der Mutter nicht mit dem Fehlen oder Auftreten eines niedrigen Geburtsgewichts assoziiert.

Abbildung 3.8 zeigt den direkten Zusammenhang zwischen Schwangerschaftsdauer und Geburtsgewicht.



**Abbildung 3.8:** Korrelation zwischen Gestationsalter und Geburtsgewicht ( $p < 0.001$ ,  $R^2 = 0.78$ ).

## 3.6 Gesundheitszustand der Kinder

Von den 91 Kindern waren 58 (63.7 %) Kinder zum Zeitpunkt der Geburt klinisch unauffällig, 9 (9.9 %) Kinder wiesen Fehlbildungen auf (siehe Kapitel 3.6.1) und 24 (26.4 %) Kinder mussten in die Kinderklinik verlegt werden (siehe Kapitel 3.6.2). Bei einem Kind wurde auf Grund einer Trinkschwäche zwei Tage postpartal eine Magensonde gelegt, die eine Woche später wieder entfernt werden konnte. Ein Kind wurde wegen einer Konjunktivitis mit Augentropfen behandelt.

### 3.6.1 Fehlbildungen

Bei 9 von 91 Kindern (9.89 %) wurden Fehlbildungen diagnostiziert. Davon hatten 4 Kinder (4.4 % der geborenen Kinder) einen Ventrikelseptumdefekt. Weitere Fehlbildungen bei den übrigen 5 Kindern waren: Hodenhochstand, Hämangiom, erweiterte Hirnventrikel in der Sonographie, Pes adductus, Pes adductus et equinovarus - letztere zwei bei einem Zwillingspaar. Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Fehlbildungen und dem Auftreten eines GDM gezeigt werden.

### 3.6.2 Kinderklinik

Insgesamt 24 (26.4 %) Kinder mussten postpartal zur weiteren Betreuung in eine Kinderklinik verlegt werden, davon benötigten 3 (12.5 %) eine intensivmedizinische Behandlung. Die häufigsten Indikationen zur Verlegung in die Kinderklinik waren Frühgeburtlichkeit und Atemstörungen. Der Anteil von Zwillingen an den Kindern, die in einer Kinderklinik behandelt werden mussten, betrug dabei 38.0 %. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von GDM bei der Mutter und einer postpartalen stationären Aufnahme der Kinder in eine Kinderklinik konnte nicht gezeigt werden.

Insgesamt verstarben 3 der 91 geborenen Kinder (3.2 %). Das Kind mit dem geringsten Geburtsgewicht in unserer Studie war ein früh geborener Zwilling (24+5 SSW) und verstarb 3 Tage post partum auf der Intensivstation. Das jüngste Kind in unserer Studie wurde in der 24+3 SSW entbunden und verstarb eine Woche post partum an einem Ventrikelseptumdefekt. Das dritte verstorbene Kind war ebenfalls ein frühgeborener Zwilling (27+6 SSW) und verstarb wenige Stunden nach der Entbindung auf der Intensivstation.

**Tabelle 3.3:** Einweisungsdiagnosen der Kinder, die postpartal in einer Kinderklinik behandelt wurden.

Diagnose	Kinderklinik	Intensivstation	Verstorben
Atemstörung	4	0	0
Frühgeburt	12	3	3
Hypoglykämie	2	0	0
Infektion	2	0	0
Wachstumsretardierung	1	0	0
Gesamtzahl	21	3	3

### 3.7 Familienanamnese

Bei 21 (19.6 %) Patientinnen war mindestens ein Verwandter ersten Grades an Diabetes mellitus erkrankt. Bei 21 (19.6 %) Patientinnen litt mindestens ein Verwandter ersten Grades an einem arteriellen Hypertonus.

Vier Patientinnen gaben an, dass Verwandte 1. oder 2. Grades an einem Mamma-Karzinom erkrankt waren, bei weiteren vier Patientinnen wurde bei Verwandten 1. Grades ein Apoplex diagnostiziert. Ein Vater erlitt einen Myokardinfarkt, eine Großmutter verstarb an einem Nierenzellkarzinom und eine Mutter erkrankte an einer Muskeldystrophie, wobei der genaue Subtyp nicht bekannt war.



# Kapitel 4

## Diskussion

### 4.1 Gestationsdiabetes und Risikofaktoren

Mit der zunehmenden Sensibilisierung für das Thema Gestationsdiabetes stiegen die Anzahl der durchgeführten OGTTs und somit die diagnostizierten Fälle von GDM in den letzten Jahren. Entsprechend der S3-Leitlinie wird seit 2011 nicht mehr zwischen IGT und GDM unterschieden, sondern ein GDM bereits ab einem erhöhten Wert diagnostiziert. Es fehlen trotzdem weiterhin zuverlässige Daten über die Prävalenz von GDM in Deutschland, da erst im März 2012 das Screening für alle Schwangeren auf GDM in die Mutterschaftsrichtlinien (Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen, 2013) aufgenommen und somit standardmäßig durchgeführt wird. Die neue Definition des GDM schließt präkonzeptionell bestehende Fälle von Diabetes mellitus aus, was bei der Interpretation künftiger Prävalenzwerte auf Basis der neuen Leitlinie berücksichtigt werden muss.

Die Auswertung der Daten des Perinatalregister durch das „Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen“ (AQUA) ergab für das Jahr 2013 eine Schätzung der Prävalenz des GDM in Deutschland von 4.4 % (Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH, 2013). Zwischen den Jahren 2002 und 2013 stieg die Prävalenz des GDM in Deutschland dabei um das 3-fache. In den nächsten Jahren ist aufgrund eines zu erwartenden Anstiegs der Risikofaktoren für GDM, wie etwa zunehmendes Übergewicht und steigendes Alter der Schwangeren, mit einer weiteren Zunahme der

Prävalenz zu rechnen.

#### 4.1.1 Adipositas

So hat beispielsweise die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas in Deutschland und weltweit in den vergangenen Jahren stetig zugenommen (Helmert & Strube, 2004). Die vom Robert Koch-Institut (RKI) durchgeführte „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (Kurth, 2013) ergab für den Zeitraum von 2008-2011, dass 53.0 % der Frauen in Deutschland übergewichtig und 23.9 % adipös sind. Dies stimmt weitgehend mit den Prävalenzen unserer Studie überein, nach denen 38.3 % der von uns untersuchten Frauen übergewichtig und 16.8 % adipös waren. Die etwas geringere Prävalenz in unserer Studie könnte darauf zurückzuführen sein, dass wir ein relativ junges Frauenkollektiv untersucht haben. Während die Übergewichtsprävalenz über die letzten Jahre nicht weiter gestiegen ist, hat die Adipositasprävalenz bedeutend zugenommen, insbesondere bei jungen Erwachsenen (Mensink u. a., 2013).

Es ist erwiesen, dass eine maternale Adipositas das Risiko für einen GDM erhöht (Chu u. a., 2007). Wie mehrere Studien belegen konnten, ist Adipositas auch als eine der wichtigsten Langzeitfolgen bei Kindern von Müttern mit Adipositas und/oder GDM anzusehen (Boney u. a., 2005; Vohr & Boney, 2008; Silverman u. a., 1993). Ein weiterer Risikofaktor für IR und Adipositas der Kinder ist die übermäßige Gewichtszunahme der Mütter in der Schwangerschaft (Sridhar u. a., 2014). Das Fortbestehen solch eines Adipositaszyklus hätte enorme Konsequenzen für zukünftige Generationen, wenn dieser nicht rechtzeitig unterbrochen wird. Es gibt Hinweise, dass neben Adipositas weitere zunehmend gehäuft auftretende Risikofaktoren wie körperliche Inaktivität, fettreiche Ernährung und Nikotinabusus mit einem erhöhten Auftreten und Wiederholungsrisiko für GDM assoziiert sind, so dass ohne gesundheitspolitische Anstrengungen mit einer weiteren Zunahme der Prävalenz des GDM zu rechnen ist (Dempsey u. a., 2004; Moses, Shand & Tapsell, 1997; England u. a., 2004).



### 4.1.2 Alter der Mütter

Das Alter von Frauen bei der Erstgeburt verschiebt sich seit Jahren kontinuierlich nach oben, wie vom statistischen Bundesamt in Wiesbaden belegt (Statistisches Bundesamt, 2012). Eine multiple logistische Regressionsanalyse auf Basis der deutschen Perinatalstatistik 2006 zeigte, dass das Gestationsdiabetesrisiko nahezu linear mit dem Alter der Schwangeren ansteigt. So zeigte sich ein 4-fach erhöhtes Risiko bei Schwangeren über 35 Jahren an GDM zu erkranken im Vergleich zu Schwangeren unter 20 Jahren (Huy u. a., 2012). Analog dazu war in unserer Studie das Risiko bei Schwangeren über 35 Jahren gegenüber Schwangeren unter 25 Jahren um den Faktor 1.6 (relatives Risiko) erhöht. Die unterschiedliche untere Altersgrenze in unserer Studie musste gewählt werden, da keine der Frauen jünger als 20 Jahre war. Diese Ergebnisse sollten zum Anlass genommen werden, die Altersgrenze von 45 Jahren als Risikofaktor zur Entwicklung eines GDM in den aktuellen S3-Leitlinien zu überdenken.

### 4.1.3 Mehrlingsschwangerschaften

In den vergangenen Jahren hat die Zahl der Mehrlingsschwangerschaften aufgrund von Fortschritten in der Reproduktionsmedizin stark zugenommen. Dies bringt ein erhöhtes Risiko mit sich, an GDM zu erkranken. In einer amerikanischen Studie fand man ein fast 2-fach erhöhtes Risiko für GDM bei Zwillingsschwangerschaften im Vergleich zu Einlingschwangerschaften (Rauh-Hain u. a., 2009). Dieser Zusammenhang konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden, die Wahrscheinlichkeit an einem GDM zu erkranken war in dieser bei Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften mit 54.0 % bzw. 46.7 % ungefähr gleich. Dies mag wahrscheinlich darin begründet sein, dass es bei Patientinnen mit IVF gehäuft zu Mehrlingsschwangerschaften kommt, so dass dieses Kollektiv nur schwer mit der Allgemeinbevölkerung verglichen werden kann.

#### 4.1.4 Prävalenz des Gestationsdiabetes

Die vorliegende Studie umfasste 107 Frauen mit Kinderwunsch. Bereits innerhalb der ersten sieben Wochen postkonzeptionell konnten wir 15 Fälle von IGT (14.0 %) und 43 Fälle von GDM (40.2 %) beobachten - entsprechend 54.2 % nach der aktuellen GDM-Definition. Bis zum Ende des dritten Trimenons/der Schwangerschaft wurden insgesamt 47 (43.9 %) Fälle von GDM und 15 (14.0 %) Fälle von IGT diagnostiziert. Diese sehr hohe Prävalenz im Vergleich zu den Angaben des AQUA (4.4 %) ist wahrscheinlich in dem überdurchschnittlich hohen Risikoprofil unserer Kinderwunschpatientinnen gegenüber spontan konzipierenden Frauen begründet. Auch durch den Einsatz verschiedener Hormone bzw. Analoga zur Zyklusteuerung im Rahmen der ART kann es zu einer erhöhten Prävalenz von GDM in den behandelten Patientinnen kommen (Mayer u. a., 2005; Wang, Luan, Zhang & Hu, 2012; Stojnic u. a., 2013).

Besonders hervorzuheben ist die Tatsache, dass fast alle Patientinnen in unserer Studie mit GDM diesen bereits innerhalb der ersten Wochen des ersten Trimenons entwickelt haben. Dies zeigt, dass man bei Risikopatientinnen – also insbesondere Kinderwunschpatientinnen - nicht bis zur 24. SSW warten sollte um ein Screening auf GDM durchzuführen. Vielmehr sollten solche Patientinnen unmittelbar nach Feststellung der Schwangerschaft auf das Vorliegen eines GDM untersucht werden.

Vorzuheben ist an dieser Stelle auch, dass in unserer Studie die Carpenter Coustan Grenzwerte verwendet wurden. Unter Anwendung der IADPSG Grenzwerte läge die Prävalenz von GDM in unserem Kollektiv noch höher (57,9 %), da die Diagnose bereits bei einem erhöhten Glukosewert gestellt werden kann.

Außerdem erhielten alle unsere Patientinnen aufgrund des erhöhten Risikos an einem GDM zu erkranken bereits präkonzeptionell Metformin, ohne welches bei vielen Patientinnen wahrscheinlich keine Schwangerschaft eingetreten wäre. Zusätzlich wurde bei allen Patientinnen unmittelbar nach Feststellung der Schwangerschaft, um einen FREG nicht zu übersehen, ein 75 g-OGTT durchgeführt. Ein unerkannter und damit nicht therapierter GDM hätte wahrscheinlich zu einem deutlich erhöhten Abortrisiko geführt.

#### 4.1.5 PCOS und Insulinresistenz

Obwohl die genaue Pathophysiologie bislang ungeklärt ist, steht fest, dass ein PCOS unabhängig von BMI mit einer erhöhten IR einhergeht, die organspezifisch zu sein scheint (Ciaraldi u. a., 2008). Es wird eine selektive IR von Fett- und Muskelgewebe mit Aussparung der für die Entwicklung eines PCOS relevanten Zielorgane vermutet (Dunaif u. a., 1989; Ciaraldi u. a., 2008). Angaben zur Prävalenz der IR bei Frauen mit PCOS schwanken in der Literatur stark. Eine aufwendige Studie wurde durch Stepto u. a. (2013) in Australien mittels der sogenannten Clamp Technik durchgeführt. Mit dieser teuren und genauen Methode ergab sich eine Prävalenz der IR von 75 % bei schlanken Frauen mit PCOS und 95 % bei übergewichtigen und adipösen Frauen mit PCOS. Ebenfalls hohe Prävalenzwerte von 64 % zeigte die Studie von DeUgarte u. a. (2005), bei der die IR durch die Bestimmung des ungenaueren HOMA-Index ermittelt wurde.

In unsere Studie lag bei 64 der 107 Patientinnen (59,8 %) ein PCOS vor. Die Prävalenz des PCOS in der Allgemeinbevölkerung beträgt demgegenüber 15-20 % (March u. a., 2010; Tehrani, Simbar, Tohidi, Hosseinpanah & Azizi, 2011). Damit war die Prävalenz des PCOS in unserer Studie gegenüber der Allgemeinbevölkerung um das 3-fache erhöht, was sicherlich in dem besonderen Patientenkollektiv (Kinderwunschpatientinnen) begründet ist.

Von den 64 Patientinnen mit PCOS lag bei 19 (30 %) eine IR vor. Von den 43 Frauen ohne PCOS zeigten 20 (46 %) eine IR. Dies ist insofern unerwartet, als dass die Prävalenz der IR damit in unserer Studie bei Frauen mit PCOS (30 %) etwas niedriger war als bei Frauen ohne PCOS (44 %), allerdings war der Unterschied nicht statistisch signifikant ( $p=0.12$ ). Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass bei diesem Vergleich Störfaktoren wie beispielsweise Adipositas unberücksichtigt bleiben.

#### 4.1.6 PCOS und Gestationsdiabetes

In unserer Studie ist die Prävalenz des GDM (40.6 %) bei Frauen mit PCOS trotz der Einnahme von Metformin weit höher als bei spontan konzipierenden Frauen mit PCOS (Radon, McMahon & Meyer, 1999; Urman, Sarac, Dogan & Gurgan, 1997; Mikola u. a., 2001). Wie von Bals-Pratsch u. a. (2011) diskutiert kommen folgende Er-

klärungen in Betracht: Erstens zeigen Patientinnen mit Kinderwunsch häufig einen gestörten Insulinmetabolismus, welcher teilweise sicher auch genetisch determiniert ist (Ewens u. a., 2010). Zweitens erfolgte das Screening in unserer Studie bereits bei positivem Schwangerschaftstest, wohingegen in den meisten Studien erst nach der 20. SSW ein OGTT durchgeführt wurde. Drittens führen die Ovulationsinduktion mit hCG sowie die Behandlung mit GnRH-Agonisten mutmaßlich zu einer gestörten Glukosetoleranz (Levrán u. a., 1990; Maman u. a., 1998).

Darüberhinaus sind wahrscheinlich einige Patientinnen mit Gestationsdiabetes überhaupt nur schwanger geworden, da auch bei unauffälligem Basis-OGTT mit IR-Testung allein aufgrund des erhöhten Risikos bereits mit der Therapie einer gestörten Glukosetoleranz begonnen wurde, nämlich mit Metformin. Dieses zählt weltweit zu den IVF-Medikamenten, ohne dass es bislang eine ausreichende Erklärung dafür gibt (C J Glueck, Phillips, Cameron, Sieve-Smith & Wang, 2001; Palomba u. a., 2005).

## 4.2 BMI und Insulinresistenz

Wie schon lange bekannt, ist Adipositas häufig mit der Entstehung eines Diabetes mellitus assoziiert. Verschiedene epidemiologische und physiologische Studien haben gezeigt, dass Fettgewebe, besonders exzessives abdominelles Fettgewebe, der wichtigste negative Einflussfaktor auf die Entwicklung einer IR und eines Diabetes mellitus ist (Chan, Rimm, Colditz, Stampfer & Willett, 1994; Cnop u. a., 2002; Macor u. a., 1997). Mit zunehmendem BMI ist mit einer Abnahme der Insulinsensitivität zu rechnen.

In unserem untersuchten Kollektiv war die Mehrheit der Patientinnen normalgewichtig (61.7 %). Der präkonzeptionelle BMI lag zwischen 19.3 und 45 kg/m<sup>2</sup> mit einem Mittelwert von 25.3 kg/m<sup>2</sup>. Eine lineare Regressionsanalyse zwischen BMI und ISI zeigte einen signifikanten Zusammenhang ( $p < 0.001$ ) mit großer Effektstärke ( $R^2 = 0.29$ ). Es konnte also bestätigt werden, dass eine negative Korrelation zwischen BMI und ISI besteht, d.h. je größer der BMI, desto niedriger die Insulinsensitivität.

### 4.3 OGTT

Ein generelles Screening auf GDM wird inzwischen bei allen Schwangeren zwischen der 24+0 und 27+6 SSW empfohlen. Schwangere mit einem erhöhten Risiko für GDM sollten bereits bei der Feststellung der Schwangerschaft (vor der 24. SSW) untersucht werden. Der OGTT ist als Screeningverfahren gängig. Uneinheitlichkeit herrscht zwischen den Fachgesellschaften, ob der Test einstufig (75g-OGTT) oder zweistufig mit vorgeschaltetem 50g-OGTT durchgeführt werden sollte. Die Mutterschaftsrichtlinien sowie der ACOG fordern derzeit einen zweistufigen Ablauf. Eine Stunde nach oraler Gabe von 50g Glukose in 200ml Wasser (unabhängig vom Zeitpunkt der letzten Mahlzeit) wird die venöse Plasmaglukosekonzentration bestimmt (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2001; Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen, 2013). Bei einem Wert zwischen 135 und 200 mg/dl sollte zeitnah ein 75g-OGTT unter standardisierten Bedingungen erfolgen. Die DDG/DGGG-Leitlinie hingegen bezeichnet den 50g-Suchtest als akzeptabel, empfiehlt jedoch ein generelles Screening mittels 75-g-OGTT unter standardisierten Bedingungen.

Die Fachkommission Diabetes in Bayern (FKDB) empfiehlt ebenfalls bei Schwangeren, bei denen ein hohes Diabetes-Risikopotential besteht (Adipositas, familiäre Diabetesbelastung), den Vortest zu überspringen und gleich den 75g-OGTT durchzuführen, da bei solchen Risikopatientinnen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit mit Werten über 135 mg/dl im Vortest zu rechnen ist.

Der Vorteil des vorgeschaltetem 50g-Suchtests ist, dass die Durchführung jederzeit möglich ist und unabhängig von der Nüchternheit der Schwangeren erfolgen kann. Der Nachteil ist, dass der Test ungenauer und schlechter reproduzierbar ist als der 75g-OGTT-Test (Riccardi u. a., 1985). In einer Studie mit 64 Frauen, bei denen der 50g-OGTT durchgeführt und innerhalb von 1-2 Wochen wiederholt wurde, waren nur bei 50 der 64 Frauen (78 %) die Testergebnisse reproduzierbar (Harlass, Brady & Read, 1991). Außerdem ist der 50g-Suchtest bei grenzwertigem/pathologischem Ergebnis immer durch einen 75g-OGTT zu kontrollieren. Dies erfordert zusätzliche Arzt-Patienten-Kontakte und verursacht damit zusätzliche Kosten.

Bei der Feststellung einer Schwangerschaft nach einer IVF-Behandlung erscheint ein zweistufiges Vorgehen aufgrund der hohen Inzidenz des GDM inakzeptabel, da die Diagnosesicherung verzögert werden würde und die Therapie zur Vermeidung

eines Abortes zu spät begonnen werden könnte. Mit dem 75g-OGTT hingegen, welcher unter standardisierten Bedingungen durchgeführt wird, kann bereits ein einmalig erhöhter Nüchternblutzuckerwert zur Diagnosesicherung eines GDM führen und somit auf unnötige weitere Glukosebelastungen, die eine fetale Gefährdung mit sich bringen, verzichtet werden.

## 4.4 Aborte

Die Implantation der Blastozyste beginnt meist am 5. oder 6. Tag nach der Befruchtung der Eizelle in vivo oder in vitro und läuft in 3 Phasen ab: die Apposition, die Adhäsion und die Einnistung des Keims. Der Implantationsvorgang beruht auf einer komplexen Ausbildung von Zellkontakten zwischen Trophoblast und Endometrium, deren biochemische Prozesse noch nicht eindeutig geklärt sind. Eine erfolgreiche Implantation der Blastozyste erfordert eine enge Abstimmung zwischen embryonaler Entwicklung und mütterlichem Stoffwechsel. Eine Hyperglykämie kann zur Hemmung der Trophoblastenproliferation führen, was die Einnistung der Blastozyste und die Plazentaentwicklung beeinträchtigen kann (U. Weiss u. a., 2001). Die Pathomechanismen waren und sind das Thema verschiedener, meist tierexperimenteller Studien. Diskutiert wird eine hyperglykämieinduzierte Reduktion der Glukosetransporter, durch welche es zur Apoptose der Blastozyste mit einem Implantationsversagen als Folge kommen kann (Moley, Chi, Knudson, Korsmeyer & Mueckler, 1998; Moley, 1999; Fraser, Waite, Wood & Martin, 2007). Zudem werden der Hyperglykämie proinflammatorische (Sweet u. a., 2009), prokonstriktorische (Boden, Vaidyula, Homko, Cheung & Rao, 2007), prokoagulatorische (Kwaan, 1992; Kario u. a., 1995; Boden u. a., 2007) und proangiogenetische (Ettelaie, Su, Li & Collier, 2008) Wirkungen sowie eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität (Zuurbier, Demirci, Koeman, Vink & Ince, 2005) zugeschrieben. All dies kann einen negativen Effekt auf die Durchblutung haben, was eine uteroplazentare Insuffizienz, mit den bekannten Risiken für Mutter und Kind, zur Folge haben könnte. Analog dazu konnte Albaghdadi und Kan (2012) in einem Tierexperiment zeigen, dass bei Vorliegen eines Diabetes mellitus die Wahrscheinlichkeit eines Aborts neunfach erhöht ist.

Um einen FREG zu erkennen wurde in dieser Studie postkonzeptionell, d.h. nach Embryotransfer, innerhalb von 4 Wochen bei allen Patientinnen ein 75g-OGTT durch-

geführt. Eine intakte klinische Schwangerschaft (Herzschlag im Ultraschall) konnte postkonzeptionell bei 95 (89 %) der Patientinnen nachgewiesen werden. Bei diesen kam es in 19 Fällen (20 %) zu einem Abort. Erstaunlicherweise wiesen Patientinnen, die einen Abort hatten, signifikant seltener einen GDM auf als Patientinnen, bei denen es zu einer Geburt kam (26 % gegenüber 53 %,  $p = 0.04$ ). Dies mag daran liegen, dass Patientinnen, die einen frühen Abort hatten, im 2. oder 3. Trimenon nicht mehr auf GDM getestet werden konnten. Möglicherweise hätten viele dieser Patientinnen mit einem frühen Abort im weiteren Verlauf der Schwangerschaft einen GDM entwickelt. Es handelt es sich hierbei demnach möglicherweise um einen Scheineffekt. Ein weiterer, erwarteter signifikanter Zusammenhang ergab sich zwischen dem Auftreten eines Abortes und einem Abort in einer vorherigen Schwangerschaft: Bei 10 (53 %) der Patientinnen mit einem Abort endete bereits eine vorherige Schwangerschaft in einem Abort, demgegenüber zeigten nur bei 21 (28 %) der Patientinnen bei denen es zu einer Geburt kam einen vorherigen Abort ( $p = 0.038$ ).

Die Teratogenität von Metformin ist das Thema mehrere Studien, wobei bis heute keine teratogene Wirkung in Tiermodellen belegt werden konnte. Vermutet wird aber, dass Metformin eine Aneuploidie verursachen kann (Roshdy, 2010). Aneuploidie kann auch durch einen gestörten Glukosemetabolismus hervorgerufen werden. Eine Therapie mit Metformin verbessert dagegen wahrscheinlich die Eizellqualität (Fleming, Hopkinson, Wallace, Greer & Sattar, 2002). Die mütterliche Hyperglykämie führt auch im fetalen Kreislauf zur Hyperglykämie, welcher ein teratogener Effekt zugeschrieben wird. Norbert Freinkel und Boyd Metzger prägten vor 30 Jahren den Begriff „fuel-mediated teratogenesis“, der den wesentlichen Einfluss einer Hyperglykämie in utero, kombiniert mit verschiedenen Faktoren wie erhöhten Konzentrationen von Aminosäuren, Cholesterin, Triglyzeriden und Ketonkörpern, auf die Entwicklung des Kindes beschreibt. Die Auswirkungen des gestörten metabolischen intrauterinen Milieus sind vom Gestationsalter abhängig und können schädliche Veränderungen mit langfristigen Folgen hervorrufen. Diese Theorie konnte durch verschiedene Forschungsgruppen unterstützt werden (Silverman u. a., 1995). Hyperglykämische Entgleisungen während den ersten 6-7 SSW bzw. während der Organogenese erhöhen die Rate von spontanen Aborten, kongenitalen Fehlbildungen (diabetische Embryopathie) und das Risiko einer chromosomalen Anomalie. Der intrauterine Fruchtod ist selten und stellt die schwerstwiegende Komplikation eines unbehandelten GDM dar. In unserer Studie ergab die zytogenetische Untersuchung des Abortgewebes bei 19 Aborten 3 (15.8 %) Fälle von numerischen Chromosomenab-

errationen (siehe Kapitel 3.4). Diese niedrige Rate an genetischen Aborten legt die Vermutung nahe, dass eine frühzeitig gestörte Implantation als Ursache angenommen werden und eine präkonzeptionell intensivisierte diabetologische Mitbetreuung diskutiert werden kann.

#### 4.4.1 Fehlbildungen

Angeborene Herzfehler sind die häufigsten Organfehlbildungen bei Neugeborenen. Basierend auf den Ergebnissen einer deutschlandweiten Studie (PAN: Prävalenz angeborener Herzfehler bei Neugeborenen) wird eine Prävalenz der angeborenen Herzfehlern in Deutschland von 1.1 % angegeben (Lindinger, Schwedler & Hense, 2010). In unserer Studie wurde bei 4 (4.4 %) der 91 Kinder eine kardiale Fehlbildung, der Ventrikelseptumdefekt diagnostiziert. Somit lag in unserem Kollektiv gegenüber der Allgemeinbevölkerung eine 4-fach höhere Rate an angeborenen Herzfehlern vor. Dies liegt mutmaßlich darin begründet, dass das Fehlbildungsrisiko nach assistierter Reproduktion höher zu sein scheint. Zu diesem Ergebnis kam die deutsche ICSI-Follow-up-Studie, bei der 3372 Kinder bzw. Feten aus Schwangerschaften nach ICSI mit 8016 Kindern aus Schwangerschaften nach spontaner Konzeption verglichen wurden (Katalinic, Rösch & Ludwig, 2004). Die Fehlbildungsrate betrug 8.7 % in der ICSI-Kohorte und 6.1 % in der Kontrollgruppe. Hieraus ergab sich ein adjustiertes OR von 1.24 (95%-KI: 1.02 bis 1.5). Eine Metaanalyse ergab ähnliche Ergebnisse. Unklar bleibt dabei, ob das erhöhte Risiko auf das ART Verfahren selbst zurückzuführen ist oder auf das erhöhte Risikoprofil von Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch einen komplizierteren Schwangerschaftsverlauf zu erleben und Kinder mit Fehlbildungen zu gebären (Tararbit u. a., 2011; Aytoz u. a., 1998; Liu u. a., 2013). Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor auf die Rate von Fehlbildungen ist das Gestationsalter der Neugeborenen. So treten etwa kardiale Fehlbildung bei Frühgeborenen 2-3 mal häufiger auf als bei Termingeborenen (Tanner, Sabrine & Wren, 2005). Außerdem ist das Risiko für angeborene Fehlbildungen bei Mehrlingen deutlich höher als bei Einlingen (Herskind, Almind Pedersen & Christensen, 2013; Campbell, Copel & Ozan Bahtiyar, 2009). Analog zu dem gesagten waren in unserer Studie 2 der 4 Kinder mit einer kardialen Fehlbildung Zwillinge, ein weiteres Kind wurde frühgeboren. In diesem Zusammenhang kann auch eine diabetische Embryopathie bei nicht diagnostiziertem und unbehandeltem FREG ab dem Zeitpunkt der Organogenese in der 5.-6. SSW diskutiert werden.



## 4.5 Kinderzahl und Geburtstermin (Kindliche Morbidität)

Zu der mit einem GDM der Mutter assoziierten Komplikationen für das Kind gehören eine erhöhte Rate an Frühgeburtlichkeit, das Atemnotsyndrom, die neonatale Hypoglykämie, Elektrolytstörungen (insb. Hypokalzämien), die Polyglobulie, die Hyperbilirubinämie und die Makrosomie einschließlich der damit erhöhten Gefahr von geburtshilflichen Notfällen wie etwa der Schulterdystokie (Girz, Divon & Merkatz, 1992).

### 4.5.1 Frühgeburt

Die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer unserer Patientinnen lag bei 37+3 Wochen. Das jüngste Frühgeborenen kam in der 24+3 SSW zur Welt. Die späteste Geburt erfolgte in der 42+1 SSW. 30 der 91 Neugeborenen wurden vor der abgeschlossenen 37. SSW geboren. Somit lag die Rate an Frühgeburtlichkeit bei 33.0 %, die Mehrzahl davon (60.0 %) waren Zwillinge. Die Frühgeborenenrate in unserer Studie war damit gegenüber den Daten des deutschen IVF Registers für das Jahr 2009 - dem Jahr, in dem die meisten Kinder in unserer Studie geboren wurden - (18.1 %) fast 2-fach erhöht. Die Tendenz zum Single-Embryo-Transfer steigt aufgrund zunehmender Optimierung der Entwicklungsfähigkeit der Embryonen durch Fortschritte in der klinischen Embryologie.

### 4.5.2 Geburtsgewicht

Die gängigste Definition für „small for gestational age“ (SGA) bezieht sich auf Geburtsgewicht und/oder Geburtslänge in Bezug zum Alter. Liegen Gewicht oder Länge unterhalb der 10. Perzentile des altersnormierten Vergleichskollektivs, so wird von SGA gesprochen (Battaglia & Lubchenco, 1967). Diese Definition unterscheidet nicht zwischen Kindern, die konstitutionell einfach klein aber normal gewachsen und gesund sind und Kindern, deren Wachstum aufgrund einer intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR) pathologisch eingeschränkt ist. Konstitutionelle Faktoren

wie weibliches Geschlecht, Parität, BMI und ethnische Zugehörigkeit der Mutter sind für bis zu 70 % der Neugeborenen, die als SGA klassifiziert werden, verantwortlich. Das perinatale Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko solcher Neugeborener ist nicht erhöht. Etwa 10 % der termingeborenen Kinder in entwickelten Ländern sind SGA, verglichen mit 23 % in Entwicklungsländern (de Onis, Blössner & Villar, 1998).

Ein niedriges Geburtsgewicht (LBW), definiert laut WHO als Neugeborenenengewicht unter 2500 g ist einer der wichtigsten Einflussfaktoren auf die perinatale Morbidität und Mortalität. Die Hauptursachen eines niedrigen Geburtsgewichts sind Frühgeburten und/oder ein verlangsamtes intrauterines Wachstum bzw. SGA (Goldenberg & Culhane, 2007). Einer Studie zufolge liegt die neonatale Sterblichkeit bei Kindern mit einem Geburtsgewicht zwischen 1500 g bis 2500 g 20 bis 30-fach höher als bei normalgewichtigen (AGA: appropriate for gestational age) Kindern. Die Sterblichkeitsrate steigt bei einem Geburtsgewicht unter 1500 g sogar auf das 70 bis 100-fache (Williams u. a., 1982). Außerdem sind bei Neugeborenen mit LBW die Krankenhausaufenthaltsdauer sowie die Gefahr der Entwicklung schwerer Komplikationen wie der infantilen Zerebralparese erhöht. Desweiteren ist es erwiesen, dass bei Neugeborenen mit LBW gegenüber Normalgewichtigen im späteren Erwachsenenalter ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Hypertonie, einer koronaren Herzkrankheit, eines Diabetes mellitus und anderer metabolischer Erkrankungen besteht (Chen u. a., 2012; Barker, 2006). Ebenfalls erhöht ist das Risiko junger Frauen, die mit LBW zur Welt kamen, selbst Kinder mit LBW zu gebären (Vélez u. a., 2009). Da das Geburtsgewicht einen großen Einfluss auf die Gesundheit im Säuglings- und späteren Erwachsenenalter hat, verdient es besondere Aufmerksamkeit.

Die Ursachen für eine IUGR sind zahlreich und können durch maternale und primär fetale Risikofaktoren erklärt werden. Verschieden Studien haben gezeigt, dass ein niedriger sozioökonomische Status der Eltern, das mütterliche Alter sowie schädliche Verhaltenweisen wie Rauchen und übermäßiger Alkoholkonsum das Wachstum des Feten beeinträchtigen. Erkrankungen der Mutter wie Hypertonie, Anämie, chronische Niereninsuffizienz und Gestationsdiabetes mindern die uteroplazentäre Perfusion und verlangsamen somit das fetale Wachstum. Ein niedriges präkonzeptionelles Gewicht der Mutter sowie Mangelernährung während der Schwangerschaft schränken auch das Wachstums des Feten ein (Vega, Sáez, Smith, Agurto & Morris, 1993; von Dadelszen u. a., 2000; Feldman u. a., 2012). Zu den fetalen Risikofaktoren

zählen hauptsächlich genetische Erkrankungen, beispielsweise Chromosomenanomalien wie Trisomie 18, 13 oder das Ullrich-Turner-Syndrom (Gross, 1997). Kongenitale Fehlbildungen verursachen einen kleinen Anteil der Fälle von IUGR (Khoury, Erickson, Cordero & McCarthy, 1988). Das Wachstum des Feten ist direkt proportional zur Anzahl der Feten in utero und abhängig von der Art der Plazentation (Papageorgiou, Bakoulas, Sebire & Nicolaides, 2008). Außerdem führen intrauterine Infektionen zur Einschränkung des fetalen Wachstums (Redline, 2007).

Alle diese Risikofaktoren einer IUGR können zu einer Frühgeburt führen und sind auch Indikationen für eine Geburtseinleitung oder Entbindung per Sectio caesarea. Insgesamt werden die genannten Risikofaktoren für ca. 20 % der Frühgeburten verantwortlich gemacht. Die Mehrheit (ca. 70-80 %) der Frühgeburten sind dagegen spontan und kommen entweder aufgrund von früh einsetzenden Wehen (ca. 40-50 % der Fälle) oder einem vorzeitigen Blasensprung (ca. 20-30 % der Fälle) zustande (Menon, 2008; Slattery & Morrison, 2002). Frühgeburten in der Eigen- oder Familienanamnese sowie kurz aufeinander folgende Schwangerschaften scheinen weitere Risikofaktoren für eine Frühgeburt zu sein (Goldenberg, Culhane, Iams & Romero, 2008; Muglia & Katz, 2010).

In unsere Studie lag das durchschnittliche Geburtsgewicht der Kinder bei 2700 g. Bei 34.1 % der Kinder lag das Geburtsgewicht unter 2500 g, davon zeigten 64.5 % ein LBW, 16.1 % ein VLBW und 19.4 % ein ELBW. Die zwei niedrigsten Geburtsgewichte zeigte ein Zwillingsspaar mit 497 g und 612 g. Es gab keine Fälle von Makrosomie. Ein Vergleich der Geburtsgewichte zwischen den Kindern von Müttern mit und ohne GDM ergab keinen signifikanten Unterschied. Ein direkter Zusammenhang zwischen Gestationsalter und Geburtsgewicht ( $p < 0.001$ ) konnte gezeigt werden. Somit war in unserer Studie die Frühgeburtlichkeit die Hauptursache eines niedrigen Geburtsgewichts. Neben der Geminigravidität konnten das vorzeitige Einsetzen der Wehen oder ein vorzeitiger Blasensprung als nächst häufige Risikofaktoren/Ursachen (40 % der Frühgeburten) identifiziert werden. Diese können durchaus auch mit einem GDM assoziiert sein.

## 4.6 Geburtsmodus

Obwohl keines der Kinder makrosom war, wurde bei 46 (60.5 %) der 76 entbundenen Patientinnen eine Sectio caesarea durchgeführt. In mehr als der Hälfte dieser Fälle (56.5 %) handelte es sich um eine primäre Sectio caesarea. Die Sectionrate in Deutschland ist bis zum Jahr 2011 stetig angestiegen, wie das statistische Bundesamt berichtet. Diese lag im Jahr 2011 bei 32.1 %. Erstmals seit 1991 ist im Jahr 2012 in Deutschland der Anteil der Frauen zurückgegangen, die per Sectio caesarea entbunden haben - um 0.4 Prozentpunkte gegenüber dem Vorjahr.

Allerdings gibt es innerhalb Deutschlands sehr starke regionale Unterschiede. Der „Faktencheck Gesundheit“ der Bertelsmann Stiftung gibt etwa für das Jahr 2010 an, dass in Dresden „nur“ 16.9 % der lebendgeborenen Kinder per Sectio caesarea zur Welt kamen, in Landau in der Pfalz dagegen mehr als die Hälfte (50.7 %). Zu den häufig diskutierten Ursachen für die hohe Sectionrate gehören das steigende Alter der Schwangeren, die Zunahme der Mehrlingsgraviditäten durch ART, der Anstieg der aktiven Geburtseinleitung und die Bagatellisierung des operativen Eingriffs, welche zu einer vermehrten Nachfrage nach einer Wunschsectio durch Schwangere geführt hat.

Außerdem wird von Ärzten die Indikation zur Sectio aufgrund der geltenden Rechtsprechung großzügig gestellt. Es gibt nach erfolgter Sectio bei gleicher kindlicher Schädigung deutlich weniger Verurteilungen als nach vaginaler Geburt. Eine Studie konnte zeigen, dass die beobachteten regionalen Unterschiede innerhalb Deutschlands höchstwahrscheinlich auf unterschiedliche ärztliche Entscheidungen im Umgang mit relativen Indikationen zurückzuführen sind. Eine klare Abgrenzung zwischen einer relativen und eindeutigen Indikation zur Sectio ist zwar schwierig, könnte aber die Rate der Sectiones in Deutschland mutmaßlich senken. Zudem stellt die primäre Sectio eine wichtige Determinante der Sectionrate dar, da die Wahrscheinlichkeit einer Re-Sectio in nachfolgenden Schwangerschaften sehr hoch ist. Im Vordergrund sollte aber nicht die Senkung der Sectionrate stehen, sondern die Minimierung der perinatalen kindlichen und mütterlichen Morbidität und Mortalität. Es sind deshalb Studien nötig, die unter Berücksichtigung des mütterlichen Risikoprofils die Sectionrate und das Outcome der Schwangerschaften genau analysieren.

## 4.7 Orale Antidiabetika und GDM

Die periphere IR stellt die grundlegende pathophysiologische Ursache des GDM und auch des Diabetes mellitus Typ 2 dar. Deshalb nimmt die Behandlung mit oralen Antidiabetika, welche dieser peripheren IR entgegenwirken, immer weiter zu. Für Glibenclamid und Metformin konnte die grundsätzliche Sicherheit für die Anwendung während der Schwangerschaft nachgewiesen werden. Retrospektiv durchgeführte Studien und Metaanalysen konnten kein erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen unter Einnahme oraler Antidiabetika feststellen. Die Daten sprechen vielmehr eher für ein erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen bei einer Hyperglykämie der Mutter (Homko, Sivan & Reece, 2004; Nicholson u. a., 2009).

Eine randomisierte und kontrollierte Studie mit 404 Schwangeren ergab, dass das Sulfonylharnstoff-Präparats Glibenclamid eine wirksame und sichere Alternative zur Insulintherapie ist und keine signifikanten Unterschiede beim perinatalen Outcome bestehen (Langer u. a., 2000). Auch konnte Glibenclamid nicht im Nabelschnur-Serum der Neugeborenen nachgewiesen werden. Die Gabe des Biguanids Metformin während der Schwangerschaft war ebenfalls schon das Thema mehrerer Studien. Metformin findet besonders in der Behandlung des PCOS Anwendung („off-label-use“) und kann während der gesamten Schwangerschaft mit gutem Sicherheitsprofil angewendet werden (ebenfalls „off-label-use“). Metformin senkt die IR, reduziert das Wiederholungsrisiko für GDM und zeigt keine erhöhte perinatale Komplikationsrate im Vergleich zu Insulin (C J Glueck u. a., 2002; Charles J Glueck u. a., 2008; Begum u. a., 2009; Gilbert, Valois & Koren, 2006; Rowan u. a., 2008).

Trotz der sehr positiven Studienlage ist Metformin bis heute in Deutschland nicht zur Behandlung des GDM zugelassen. Eine Erklärung mag sein, dass nicht die Applikationsform, sondern vielmehr die Effektivität der Blutglukoseeinstellung im Vordergrund stehen sollte. Eine andere Erklärung mag sein, dass Metformin ein sehr kostengünstiges Präparat ist, so dass das Interesse der Industrie zur Erweiterung der Zulassung durch kostenintensive Studien gering sein mag. Unabhängig davon bleibt festzuhalten, dass noch weitere große prospektive, kontrollierte und randomisierte Studien nötig sind, um die Sicherheit von oralen Antidiabetika zu untermauern. Die aktuelle Datenlage zur Teratogenität müsste für eine Zulassung noch ausgebaut werden. Es bleibt an dieser Stelle noch einmal hervorzuheben, dass die Besonderheit in unserer Studie damit begründet ist, dass alle untersuchten 107 Frauen bereits prä-

konzeptionell mit Metformin mediziert wurden.

# Kapitel 5

## Zusammenfassung

- Möglicherweise ist ein unerfüllter Kinderwunsch ein Risikofaktor für eine latente Störung des Glukosestoffwechsels. Als Gestationsdiabetes (GDM) wird dabei eine während der Schwangerschaft neu aufgetretene Glukosetoleranzstörung bezeichnet. Unerkannt und unbehandelt kann ein GDM gefährliche Komplikationen für Mutter und Kind auslösen.
- Nach aktueller Empfehlung der S3-Leitlinien sollte jede Schwangere zwischen der 24. und 28. SSW mit 75 g Glukose belastet werden. Ein GDM liegt definitionsgemäß dann vor, wenn der intravenös gemessene Nüchternblutzuckerwert zwischen 92-125 mg/dl liegt oder nach Belastung 180 mg/dl (nach 1 h) oder 153 mg/dl (nach 2 h) erreicht oder überschreitet. Ebenso als GDM gilt eine Nüchtern-Glukose von 92-125 mg/dl (5,1-6,9 mmol/l) vor der 24. SSW bei der Zweitmessung.
- In der vorliegenden Studie wurden 107 Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch bereits vor der Kinderwunschbehandlung auf einen präexistierenden Diabetes oder eine Insulinresistenz getestet. Alle 107 Frauen wurden bereits präkonzeptionell mit Metformin behandelt, hauptsächlich wegen Risikofaktoren für GDM mit oder ohne auffälligen Basis-OGTT mit IR-Testung. Außerdem wurde bei allen Frauen postkonzeptionell unmittelbar nach Feststellung der Schwangerschaft ein Frühscreening auf GDM durchgeführt.
- Bei 95 Patientinnen (88,8 %) konnte postkonzeptionell eine klinische Schwangerschaft nachgewiesen werden. Die übrigen 12 (11,2 %) Frauen erlitten einen

biochemischem Abort. Bei 19 (20,0 %) der 95 klinisch schwangeren Patientinnen endete die Schwangerschaft in einem Abort.

- 47 (43,9 %) Schwangere entwickelten einen GDM und 15 (14,0 %) eine IGT. Die übrigen 45 (42 %) Frauen blieben während der gesamten Schwangerschaft unauffällig. Das relative Risiko bei Schwangeren über 35 Jahren gegenüber Schwangeren unter 25 an GDM zu erkranken betrug in unserer Studie 1,6.
- Bei 64 Frauen (59,8 %) wurde ein PCOS diagnostiziert. Schwangere mit PCOS zeigten in unserer Studie eine signifikant höhere Prävalenz an GDM (40,6 %) bzw. IGT (18,8 %) gegenüber Frauen ohne PCOS und ohne IR (26,1 % und 4,3 %,  $p < 0.001$ ).
- Bei 76 (71,0 %) Schwangeren kam es zur Geburt. Der Gesamtzahl der lebend geborene Kinder betrug 91, darunter 15 Zwillingspaare (33 %) und 30 Frühgeborene (33 %). 35,5 % der Kinder wurden vaginal spontan, 3,9 % vaginal operativ und die Mehrheit (60,5 %) durch eine Sectio entbunden.
- Das durchschnittliche Geburtsgewicht der Kinder betrug 2700 g. Keines der Kinder war makrosom. 58 (63,7 %) der 91 Kinder waren zum Zeitpunkt der Geburt klinisch unauffällig, 24 (26,4 %) Kinder mussten postpartal in eine Kinderklinik verlegt werden und bei 4 Kinder wurde ein Ventrikelseptumdefekt diagnostiziert.
- Zwischen Schwangeren mit GDM und Frauen ohne GDM konnte in unserer Studie insbesondere kein signifikanter Unterschied gezeigt werden bezüglich: dem Geburtsgewicht der Kinder, dem Gesundheitszustand der Kinder und der Frühgeburtlichkeit. Dies könnte auf die konsequente Früherkennung des GDM und die frühzeitige Behandlung mit Metformin zurückzuführen sein.
- Die Abklärung einer Glukosestoffwechselstörung durch einen Basis-OGTT mit IR-Testung bei unerfülltem Kinderwunsch und sofort nach Feststellung einer Schwangerschaft erscheint zielführend für eine erfolgreiche Kinderwunschbehandlung und Schwangerschaft. Es scheint deshalb empfehlenswert, bei allen Kinderwunschpatientinnen bereits präkonzeptionell gezielt nach einer Insulinresistenz zu suchen und diese konsequent zu behandeln. Aufgrund des deutlich erhöhten Risikos sollten außerdem alle Frauen mit Insulinresistenz und/oder PCOS bereits unmittelbar nach Feststellung der Schwangerschaft ei-



nen 75g-OGTT unterzogen werden, um eine frühzeitige Therapie einleiten zu können.



# Literatur

- Adams, J., Polson, D. W. & Franks, S. (1986 August). Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *British medical journal (Clinical research ed.)* 293(6543), 355–9.
- Agarwal, M., Dhatt, G. S., Punnose, J. & Koster, G. (2005). Gestational diabetes: dilemma caused by multiple international diagnostic criteria. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 22(12), 1731–1736.
- Akyol, A., Kiylioglu, N., Bolukbasi, O., Guney, E. & Yurekli, Y. (2003). Repeated hypoglycemia and cognitive decline. A case report. *Neuro endocrinology letters*, 24(1-2), 54–56.
- Albaghdadi, A. J. H. & Kan, F. W. K. (2012 August). Endometrial receptivity defects and impaired implantation in diabetic NOD mice. *Biology of reproduction*, 87(2), 30.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. (2001). ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). Gestational diabetes.
- American Diabetes Association. (2009). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 33(Supplement\_1), S62–S69.
- American Diabetes Association. (2011 Januar). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 34 Suppl 1, S62–9.
- American Diabetes Association. (2013 Januar). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 36 Suppl 1, S67–74.
- Asunción, M., Calvo, R. M., San Millán, J. L., Sancho, J., Avila, S. & Escobar-Morreale, H. F. (2000). A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(7), 2434–2438.

- Aytoz, A., Camus, M., Tournaye, H., Bonduelle, M., Van Steirteghem, A. & Devroey, P. (1998 September). Outcome of pregnancies after intracytoplasmic sperm injection and the effect of sperm origin and quality on this outcome. *Fertility and sterility*, 70(3), 500–5.
- Azziz, R., Futterweit, W., Escobar-Morreale, H. F., Carmina, E., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., ... Witchel, S. F. (2009). The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and sterility*, 91(2), 33.
- Azziz, R., Woods, K. S., Reyna, R., Key, T. J., Knochenhauer, E. S. & Yildiz, B. O. (2004). The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), 2745–2749.
- Bals-Pratsch, M., Grosser, B., Seifert, B., Ortmann, O. & Seifarth, C. (2011 Juni). Early onset and high prevalence of gestational diabetes in PCOS and insulin resistant women before and after assisted reproduction. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 119(6), 338–42.
- Bao, W., Tobias, D. K., Bowers, K., Chavarro, J., Vaag, A., Grunnet, L. G., ... Zhang, C. (2014 Juli). Physical activity and sedentary behaviors associated with risk of progression from gestational diabetes mellitus to type 2 diabetes mellitus: a prospective cohort study. *JAMA internal medicine*, 174(7), 1047–55.
- Barbieri, R. L., Makris, A. A. & Ryan, K. J. K. J. (1984). Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of human ovarian stroma and theca. *Obstetrics & Gynecology*, 64(3 Suppl), 73S–80S.
- Barbour. (2007). Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care*, 30 Suppl 2(Supplement\_2), S112–S119.
- Barker, D. J. P. (2006 Juni). Adult consequences of fetal growth restriction. *Clinical obstetrics and gynecology*, 49(2), 270–83.
- Bartha, J. (2001). Postpartum metabolism and autoantibody markers in women with gestational diabetes mellitus diagnosed in early pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 184(5), 965–970.
- Battaglia, F. C. & Lubchenco, L. O. (1967 August). A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *The Journal of pediatrics*, 71(2), 159–63.
- Begum, M. R., Khanam, N. N., Quadir, E., Ferdous, J., Begum, M. S., Khan, F. & Begum, A. (2009 April). Prevention of gestational diabetes mellitus by continuing

- metformin therapy throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 35(2), 282–6.
- Bellamy, L., Casas, J.-P., Hingorani, A. D. & Williams, D. (2009). Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 373(9677), 1773–1779.
- Berkowitz, G. S., Lapinski, R. H. R. H., Wein, R. R. & Lee, D. D. (1992). Race/ethnicity and other risk factors for gestational diabetes. *American Journal of Epidemiology*, 135(9), 965–973.
- Bhattacharyya, A., Brown, S., Hughes, S. & Vice, P. A. (2001). Insulin lispro and regular insulin in pregnancy. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*, 94(5), 255–260.
- Bielfeld, P. & Krüssel, J. S. (1998). Einfluß der assistierten Reproduktion auf die Inzidenz von Mehrlingsschwangerschaften. *Der Gynäkologe*, 31(3), 203–208.
- Blank, A., Grave, G. D. & Metzger, B. E. (1995 Januar). Effects of gestational diabetes on perinatal morbidity reassessed. Report of the International Workshop on Adverse Perinatal Outcomes of Gestational Diabetes Mellitus, December 3-4, 1992. *Diabetes care*, 18(1), 127–9.
- Boden, G. (1996). Fuel metabolism in pregnancy and in gestational diabetes mellitus. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 23(1), 1–10.
- Boden, G., Vaidyula, V. R., Homko, C., Cheung, P. & Rao, A. K. (2007 November). Circulating tissue factor procoagulant activity and thrombin generation in patients with type 2 diabetes: effects of insulin and glucose. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 92(11), 4352–8.
- Boney, C. M., Verma, A., Tucker, R. & Vohr, B. R. (2005). Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*, 115(3), e290–e296.
- Bonomo, M., Cetin, I., Pisoni, M. P., Faden, D., Mion, E., Taricco, E., ... Morabito, A. (2004). Flexible treatment of gestational diabetes modulated on ultrasound evaluation of intrauterine growth: a controlled randomized clinical trial. *Diabetes & metabolism*, 30(3), 237–244.
- Boomsma, C. M., Eijkemans, M. J. C., Hughes, E. G., Visser, G. H. A., Fauser, B. C. J. M. & Macklon, N. S. (2006). A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update*, 12(6), 673–683.
- Brassard, M. M., AinMelk, Y. & Baillargeon, J.-P. (2008). Basic infertility including polycystic ovary syndrome. *Medical Clinics of North America*, 92(5), 1163–11xi.

- Buchanan, T. A. & Kitzmiller M D, J. L. (1994). Metabolic interactions of diabetes and pregnancy. *Annual Review of Medicine*, 45(1), 245–260.
- Buchanan, T. A., Kjos, S. L., Schafer, U., Peters, R. K., Xiang, A., Byrne, J., ... Montoro, M. N. (1998). Utility of fetal measurements in the management of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 21 Suppl 2, B99–106.
- Buchanan, T. A., Watanabe, R. M. & Xiang, A. H. (2010). Limitations in surrogate measures of insulin resistance. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(11), 4874–4876.
- Buchanan, T. A. & Xiang, A. H. (2005). Gestational diabetes mellitus. *Journal of Clinical Investigation*, 115(3), 485–491.
- Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen. (2013). Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts-Richtlinien).
- Campbell, K. H., Copel, J. A. & Ozan Bahtiyar, M. (2009 Juni). Congenital heart defects in twin gestations. *Minerva ginecologica*, 61(3), 239–44.
- Carpenter, M. W. & Coustan, D. R. (1982). Criteria for screening tests for gestational diabetes. *American journal of obstetrics and gynecology*, 144(7), 768–773.
- Carpenter, M. W., Landon, M. B., Mele, L., Spong, C. Y., Ramin, S. M., Casey, B., ... Anderson, G. D. (2011). The relationship between maternal glycemia and perinatal outcome. *Obstetrics & Gynecology*, 117(2 Pt 1), 218–224.
- Carrington, E. R., Shuman, C. R. & Reardon, H. S. (1957). Evaluation of the Prediabetic State During Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 9(6), 664.
- Catalano, P. M., Tyzbir, E. D., Roman, N. M., Amini, S. B. & Sims, E. A. (1991). Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *YMOB*, 165(6 Pt 1), 1667–1672.
- Chamberlain, P. F., Manning, F. A., Morrison, I., Harman, C. R. & Lange, I. R. (1984 Oktober). Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. I. The relationship of marginal and decreased amniotic fluid volumes to perinatal outcome. *American journal of obstetrics and gynecology*, 150(3), 245–9.
- Chan, J. M., Rimm, E. B., Colditz, G. A., Stampfer, M. J. & Willett, W. C. (1994). Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care*, 17(9), 961–969.
- Chen, W., Srinivasan, S. R., Yao, L., Li, S., Dasmahapatra, P., Fernandez, C., ... Berenson, G. S. (2012 Oktober). Low birth weight is associated with higher blood pressure variability from childhood to young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *American journal of epidemiology*, 176 Suppl, S99–105.

- Cheung, N. W. & Helmink, D. (2006). Gestational diabetes: the significance of persistent fasting hyperglycemia for the subsequent development of diabetes mellitus. *Journal of diabetes and its complications*, 20(1), 21–5.
- Chiu, K. C., Go, R. C., Aoki, M., Riggs, A. C., Tanizawa, Y., Acton, R. T., ... Permutt, M. A. (1994 Januar). Glucokinase gene in gestational diabetes mellitus: population association study and molecular scanning. *Diabetologia*, 37(1), 104–10.
- Cho, N. H., Silverman, B. L., Rizzo, T. A. & Metzger, B. E. (2000). Correlations between the intrauterine metabolic environment and blood pressure in adolescent offspring of diabetic mothers. *Journal of Pediatrics*, 136(5), 587–592.
- Chu, S. Y., Callaghan, W. M., Kim, S. Y., Schmid, C. H., Lau, J., England, L. J. & Dietz, P. M. (2007). Maternal Obesity and Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 30(8), 2070–2076.
- Ciaraldi, T. P., Aroda, V., Mudaliar, S., Chang, R. J. & Henry, R. R. (2008). Polycystic ovary syndrome is associated with tissue-specific differences in insulin resistance. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(1), 157–163.
- Cnop, M., Landchild, M. J., Vidal, J., Havel, P. J., Knowles, N. G., Carr, D. R., ... Kahn, S. E. (2002). The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations : distinct metabolic effects of two fat compartments. *Diabetes*, 51(4), 1005–1015.
- Codner, E., Villarroel, C., Eyzaguirre, F. C., López, P., Merino, P. M., Pérez-Bravo, F., ... Cassorla, F. (2011). Polycystic ovarian morphology in postmenarchal adolescents. *Fertility and sterility*, 95(2).
- Coustan, D. R. & Imarah, J. (1984). Prophylactic insulin treatment of gestational diabetes reduces the incidence of macrosomia, operative delivery, and birth trauma. *YMOB*, 150(7), 836–842.
- Crowther, C. A., Hiller, J. E., Moss, J. R., McPhee, A. J., Jeffries, W. S. & Robinson, J. S. (2005 Juni). Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *The New England journal of medicine*, 352(24), 2477–86.
- Damm, P., Kühl, C., Buschard, K., Jakobsen, B. K., Svejgaard, A., Sodayez-Goffaux, F., ... Mølsted-Pedersen, L. (1994). Prevalence and predictive value of islet cell antibodies and insulin autoantibodies in women with gestational diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 11(6), 558–563.
- de Onis, M., Blössner, M. & Villar, J. (1998 Januar). Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries. *European journal of clinical nutrition*, 52 Suppl 1, S5–15.

- Deeks, A. A., Gibson-Helm, M. E. & Teede, H. J. (2010). Anxiety and depression in polycystic ovary syndrome: a comprehensive investigation. *Fertility and sterility*, 93(7), 3.
- Dempsey, J. C., Sorensen, T. K., Williams, M. A., Lee, I.-M., Miller, R. S., Dashow, E. E. & Luthy, D. A. (2004). Prospective study of gestational diabetes mellitus risk in relation to maternal recreational physical activity before and during pregnancy. *American Journal of Epidemiology*, 159(7), 663–670.
- DeUgarte, C. M., Bartolucci, A. A. & Azziz, R. (2005). Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertility and sterility*, 83(5), 7.
- Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Schwangerschaft, Arbeitsgemeinschaft Materno-fetale Medizin (AGMFM), Arbeitskreis Erkrankungen in der Schwangerschaft & Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM). (2008). Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes (GDM). AWMF S1 Leitlinie.
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (2011). Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. - Gestationsdiabetes. Deutsche Gesellschaft für Ernährung.
- Diamanti-Kandarakis, E., Kouli, C. R., Bergiele, A. T., Filandra, F. A., Tsianateli, T. C., Spina, G. G., ... Bartzis, M. I. (1999). A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(11), 4006–4011.
- Dooley, S. L., Metzger, B. E. & Cho, N. H. (1991). Gestational diabetes mellitus. Influence of race on disease prevalence and perinatal outcome in a U.S. population. *Diabetes*, 40 Suppl 2, 25–29.
- Dunaif, A. (1997). Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocrine Reviews*, 18(6), 774–800.
- Dunaif, A., Diamanti-Kandarakis, E., Wu, X. & Lee, A. (2001). Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 281(2), E392–9.
- Dunaif, A. & Finegood, D. T. (1996). Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81(3), 942–947.
- Dunaif, A., Segal, K. R., Futterweit, W. & Dobrjansky, A. (1989). Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*, 38(9), 1165–1174.



- Ehrmann, D. A., Barnes, R. B., Rosenfield, R. L., Cavaghan, M. K. & Imperial, J. (1999). Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*, 22(1), 141–146.
- England, L. J., Catalano, P. M., Levine, R. J., Qian, C., Soule, L. M., Schisterman, E. F. & Yu, K. F. (2004). Glucose tolerance and risk of gestational diabetes mellitus in nulliparous women who smoke during pregnancy. *American Journal of Epidemiology*, 160(12), 1205–1213.
- Eriksson, U. J., Lewis, N. J. & Freinkel, N. (1984). Growth retardation during early organogenesis in embryos of experimentally diabetic rats. *Diabetes*, 33(3), 281–284.
- Ettelaie, C., Su, S., Li, C. & Collier, M. E. W. (2008 November). Tissue factor-containing microparticles released from mesangial cells in response to high glucose and AGE induce tube formation in microvascular cells. *Microvascular research*, 76(3), 152–60.
- Ewens, K. G., Stewart, D. R., Ankener, W., Urbanek, M., McAllister, J. M., Chen, C., ... Spielman, R. S. (2010 Mai). Family-based analysis of candidate genes for polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 95(5), 2306–15.
- Feldman, H. S., Jones, K. L., Lindsay, S., Slymen, D., Klonoff-Cohen, H., Kao, K., ... Chambers, C. (2012 April). Prenatal alcohol exposure patterns and alcohol-related birth defects and growth deficiencies: a prospective study. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 36(4), 670–6.
- Ferber, K. M., Keller, E., Albert, E. D. & Ziegler, A. G. (1999). Predictive value of human leukocyte antigen class II typing for the development of islet autoantibodies and insulin-dependent diabetes postpartum in women with gestational diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(7), 2342–2348.
- Ferrara, A. (2007). Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective. *Diabetes Care*, 30 Suppl 2, S141–6.
- Ferrara, A., Hedderston, M. M., Quesenberry, C. P. & Selby, J. V. (2002). Prevalence of gestational diabetes mellitus detected by the national diabetes data group or the carpenter and coustan plasma glucose thresholds. *Diabetes Care*, 25(9), 1625–1630.
- Festa, A., Schwarzmaier, A., Bechter, B., Grünberger, W. & Schernthaner, G. (2001). Anwendung eines sensitiven Verfahrens zur Diagnose des Gestationsdiabetes. Metabolische und klinische Ergebnisse. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 61(2), 79–84.

- Fleming, R., Hopkinson, Z. E., Wallace, A. M., Greer, I. A. & Sattar, N. (2002 Februar). Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 87(2), 569–74.
- Franks, S. (2002 Juni). Adult polycystic ovary syndrome begins in childhood. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 16(2), 263–72.
- Fraser, R. B., Waite, S. L., Wood, K. A. & Martin, K. L. (2007 Dezember). Impact of hyperglycemia on early embryo development and embryopathy: in vitro experiments using a mouse model. *Human reproduction (Oxford, England)*, 22(12), 3059–68.
- Freinkel, N., Cockcroft, D. L., Lewis, N. J., Gorman, L., Akazawa, S., Phillips, L. S. & Shambaugh, G. E. (1986). The 1986 McCollum award lecture. Fuel-mediated teratogenesis during early organogenesis: the effects of increased concentrations of glucose, ketones, or somatomedin inhibitor during rat embryo culture. *The American journal of clinical nutrition*, 44(6), 986–995.
- Gabbe, S. G. (1998). The gestational diabetes mellitus conferences. Three are history: focus on the fourth. *Diabetes Care*, 21 Suppl 2, B1–2.
- Garg, S. K., Frias, J. P., Anil, S., Gottlieb, P. A., MacKenzie, T. & Jackson, W. E. (2003). Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes: glycemic control and maternal and fetal outcomes. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 9(3), 187–193.
- Gautron, L. & Elmquist, J. K. (2011). Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance. *Journal of Clinical Investigation*, 121(6), 2087–2093.
- Getahun, D., Fassett, M. J. & Jacobsen, S. J. (2010). Gestational diabetes: risk of recurrence in subsequent pregnancies. *American journal of obstetrics and gynecology*, 203(5), 467.e1–6.
- Gilbert, C., Valois, M. & Koren, G. (2006 September). Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertility and sterility*, 86(3), 658–63.
- Girz, B. A., Divon, M. Y. & Merkat, I. R. (1992 September). Sudden fetal death in women with well-controlled, intensively monitored gestational diabetes. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 12(3), 229–33.
- Glazer, N. L., Hendrickson, A. F., Schellenbaum, G. D. & Mueller, B. A. (2004 November). Weight change and the risk of gestational diabetes in obese women. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 15(6), 733–7.

- Glueck, C. J. [C J], Phillips, H., Cameron, D., Sieve-Smith, L. & Wang, P. (2001 Januar). Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertility and sterility*, 75(1), 46–52.
- Glueck, C. J. [C J], Wang, P., Kobayashi, S., Phillips, H. & Sieve-Smith, L. (2002). Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 77(3), 520–525.
- Glueck, C. J. [Charles J], Pranikoff, J., Aregawi, D. & Wang, P. (2008). Prevention of gestational diabetes by metformin plus diet in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 89(3), 625–634.
- Goldenberg, R. L. & Culhane, J. F. (2007 Februar). Low birth weight in the United States. *The American journal of clinical nutrition*, 85(2), 584S–590S.
- Goldenberg, R. L., Culhane, J. F., Iams, J. D. & Romero, R. (2008 Januar). Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*, 371(9606), 75–84.
- Goldzieher, J. W. & Axelrod, L. R. (1963). Clinical and Biochemical Features of Polycystic Ovarian Disease. *Fertility and sterility*, 14, 631–653.
- Gross, S. J. (1997 Dezember). Intrauterine growth restriction: a genetic perspective. *Clinical obstetrics and gynecology*, 40(4), 730–9.
- Hadden, D. R. (1989). The Development of Diabetes and its Relation to Pregnancy: The Long-Term and Short-Term Historical Viewpoint. In *Carbohydrate metabolism in pregnancy and the ...* (Chapter 1, S. 1–8). London: Springer London.
- Hamza, A., Herr, D., Solomayer, E. F. & Meyberg-Solomayer, G. (2013 Dezember). Polyhydramnios: Causes, Diagnosis and Therapy. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 73(12), 1241–1246.
- Han, S. S., Middleton, P. P. & Crowther, C. A. (2011). Exercise for pregnant women for preventing gestational diabetes mellitus. *Cochrane database of systematic reviews*, 7, CD009021–CD009021.
- HAPO Study Cooperative Research Group. (2002). Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *International journal of gynecology & obstetrics*.
- HAPO Study Cooperative Research Group. (2009). Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes*, 58(2), 453–459.
- Harlass, F. E., Brady, K. & Read, J. A. (1991). Reproducibility of the oral glucose tolerance test in pregnancy. *YMOB*, 164(2), 564–568.

- Hauguel-de Mouzon, S., Lepercq, J. & Catalano, P. M. (2006). The known and unknown of leptin in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 194(6), 1537–1545.
- Hedderson, M. M., Gunderson, E. P. & Ferrara, A. (2010). Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstetrics & Gynecology*, 115(3), 597–604.
- Hedderson, M. M., Williams, M. A., Holt, V. L., Weiss, N. S. & Ferrara, A. (2008). Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *American journal of obstetrics and gynecology*, 198(4), 409.e1–409.e7.
- Helmert, U. & Strube, H. (2004). Die Entwicklung der Adipositas in Deutschland im Zeitraum von 1985 bis 2002. *Gesundheitswesen*, 66(07), 409–415.
- Henson, M. C. & Castracane, V. D. (2006). Leptin in pregnancy: an update. *Biology of reproduction*, 74(2), 218–229.
- Herring, S. J., Oken, E., Rifas-Shiman, S. L., Rich-Edwards, J. W., Stuebe, A. M., Kleinman, K. P. & Gillman, M. W. (2009). Weight gain in pregnancy and risk of maternal hyperglycemia. *American journal of obstetrics and gynecology*, 201(1), 61.e1–61.e7.
- Herskind, A. M., Almind Pedersen, D. & Christensen, K. (2013 September). Increased prevalence of congenital heart defects in monozygotic and dizygotic twins. *Circulation*, 128(11), 1182–8.
- Himelein, M. J. & Thatcher, S. (2006). Polycystic ovary syndrome and mental health: A review. *Obstetric and Gynecologic Survey*, 61(11), 723–732.
- Ho, F. L. W., Liew, C. F., Cunanan, E. C. & Lee, K. O. (2007). Oral hypoglycaemic agents for diabetes in pregnancy - an appraisal of the current evidence for oral anti-diabetic drug use in pregnancy. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, 36(8), 672–678.
- Hod, M., Merlob, P., Friedman, S., Schoenfeld, A. & Ovadia, J. (1991). Gestational diabetes mellitus. A survey of perinatal complications in the 1980s. *Diabetes*, 40 Suppl 2, 74–78.
- Hoet, J. P. & Lukens, F. D. (1953). Carbohydrate metabolism during pregnancy. *Diabetes*, 3(1), 1–12.
- Homko, C. J., Sivan, E. & Reece, A. E. (2004 Januar). Is there a role for oral anti-hyperglycemics in gestational diabetes and type 2 diabetes during pregnancy? *Treatments in endocrinology*, 3(3), 133–9.
- Horton, E. S. (1991). Exercise in the treatment of NIDDM. Applications for GDM? *Diabetes*, 40 Suppl 2, 175–178.

- Huy, C., Loerbroks, A., Hornemann, A., Röhrig, S. & Schneider, S. (2012 Mai). Prevalence, Trend and Determining Factors of Gestational Diabetes in Germany. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 72(04), 311–315.
- Innes, K. E., Wimsatt, J. H. & McDuffie, R. (2001). Relative glucose tolerance and subsequent development of hypertension in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 97(6), 905–910.
- Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH. (2013). *Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2012. 16/1 - Geburtshilfe. Qualitätsindikatoren*. Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH. Göttingen.
- Jarvela, I. Y. (2006). Gestational Diabetes Identifies Women at Risk for Permanent Type 1 and Type 2 Diabetes in Fertile Age: Predictive role of autoantibodies. *Diabetes Care*, 29(3), 607–612.
- Jovanovic, L. B., Ilic, S., Pettitt, D. J., Hugo, K., Gutierrez, M., Bowsher, R. R. & Bastyr, E. J. (1999). Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care*, 22(9), 1422–1427.
- Jovanovic, L. B. & Peterson, C. M. (1985). Screening for gestational diabetes. Optimum timing and criteria for retesting. *Diabetes*, 34 Suppl 2, 21–23.
- Jovanovic-Peterson, L., Durak, E. P. & Peterson, C. M. (1989). Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes. *YMOB*, 161(2), 415–419.
- Kario, K., Matsuo, T., Kobayashi, H., Matsuo, M., Sakata, T. & Miyata, T. (1995 August). Activation of tissue factor-induced coagulation and endothelial cell dysfunction in non-insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 15(8), 1114–20.
- Katalinic, A., Rösch, C. & Ludwig, M. (2004 Juni). Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled, prospective cohort study. *Fertility and sterility*, 81(6), 1604–16.
- Keller, J. D., Metzger, B. E., Dooley, S. L., Tamura, R. K., Sabbagha, R. E. & Freinkel, N. (1990 September). Infants of diabetic mothers with accelerated fetal growth by ultrasonography: are they all alike? *American journal of obstetrics and gynecology*, 163(3), 893–7.
- Khatun, N., Latif, S. A. & Uddin, M. M. (2005). Pregnancy associated complications of mothe... [Mymensingh Med J. 2005] - PubMed - NCBI. *Mymensingh medical journal: MMJ*.

- Khoury, M. J., Erickson, J. D., Cordero, J. F. & McCarthy, B. J. (1988 Juli). Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics*, 82(1), 83–90.
- Kim, C., Liu, T., Valdez, R. & Beckles, G. L. (2009). Does frank diabetes in first-degree relatives of a pregnant woman affect the likelihood of her developing gestational diabetes mellitus or nongestational diabetes? *YMOB*, 201(6), 576.e1–576.e6.
- Kim, C., Newton, K. M. & Knopp, R. H. (2002). Gestational Diabetes and the Incidence of Type 2 Diabetes: A systematic review. *Diabetes Care*, 25(10), 1862–1868.
- Kim, H., Toyofuku, Y., Lynn, F. C., Chak, E., Uchida, T., Mizukami, H., ... German, M. S. (2010). Serotonin regulates pancreatic beta cell mass during pregnancy. *Nature medicine*, 16(7), 804–808.
- King, H. (1998). Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women of childbearing age. *Diabetes Care*, 21 Suppl 2, B9–13.
- Kjos, S. L., Buchanan, T. A., Greenspoon, J. S., Montoro, M. N., Bernstein, G. S. & Mestman, J. H. (1990 Juli). Gestational diabetes mellitus: the prevalence of glucose intolerance and diabetes mellitus in the first two months post partum. *American journal of obstetrics and gynecology*, 163(1 Pt 1), 93–8.
- Kleinwechter, H., Schäfer-Graf, U., Bühner, C., Hoesli, I., Kainer, F., Kautzky-Willer, A., ... Sorger, M. (2011). Gestationsdiabetes mellitus (GDM). Evidenzbasierte Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge. AWMF S3 Leitlinie.
- Knochenhauer, E. S., Key, T. J., Kahsar-Miller, M., Waggoner, W., Boots, L. R. & Azziz, R. (1998). Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(9), 3078–3082.
- Knopp, R. H. (2002). *John B. O'Sullivan: a pioneer in the study of gestational diabetes*.
- Korytkowski, M. T. M. T., Mogan, M. M., Horwitz, M. J. M. J. & Berga, S. L. (1995). Metabolic effects of oral contraceptives in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 80(11), 3327–3334.
- Krauss, R. M. R. M. & Burkman, R. T. (1992). The metabolic impact of oral contraceptives. *YMOB*, 167(4 Pt 2), 1177–1184.
- Kühl, C. (1998). Etiology and pathogenesis of gestational diabetes. *Diabetes Care*, 21 Suppl 2, B19–26.
- Kuhle, S. S., Massicotte, P. P., Chan, A. A. & Mitchell, L. L. (2004). A case series of 72 neonates with renal vein thrombosis. Data from the 1-800-NO-CLOTS Registry. *Thrombosis and Haemostasis*, 92(4), 729–733.

- Kurth, B.-M. (2013 Juni). Erste Ergebnisse aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS).
- Kwaan, H. C. (1992 Oktober). Changes in blood coagulation, platelet function, and plasminogen-plasmin system in diabetes. *Diabetes*, 41 Suppl 2, 32–5.
- Langer, O., Conway, D. L., Berkus, M. D., Xenakis, E. M. J. & Gonzales, O. (2000). A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 343(16), 1134–1138.
- Langer, O., Yogev, Y., Xenakis, E. M. J. & Brustman, L. (2005). Overweight and obese in gestational diabetes: the impact on pregnancy outcome. *YMOB*, 192(6), 1768–1776.
- Lao, T. T., Ho, L.-F., Chan, B. C. P. & Leung, W.-C. (2006). Maternal age and prevalence of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 29(4), 948–949.
- Lee, H., Jang, H. C., Park, H. K., Metzger, B. E. & Cho, N. H. (2008). Prevalence of type 2 diabetes among women with a previous history of gestational diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*, 81(1), 124–129.
- Legro, R. S. (2002). Detection of insulin resistance and its treatment in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 15, 1367–1378.
- Lehmann, R., Troendle, A. & Brändle, M. (2009). Neue Erkenntnisse zur Diagnostik und Management des Gestationsdiabetes. *Therapeutische Umschau*, 066(10), 695–706.
- Leipold, H. & Bancher-Todesca, D. (2002). Gestationsdiabetes - eine oft unerkannte Erkrankung in der Schwangerschaft. *Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe*, 20(1), 13–17.
- Levrán, D., Shoham, Z., Habib, D., Greenwald, M., Nebel, L. & Mashiach, S. (1990). Glucose tolerance in pregnant women following treatment for sterility. *International journal of fertility*, 35(3), 157–159.
- Lindinger, A., Schwedler, G. & Hense, H.-W. (2010 September). Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klinische Pädiatrie*, 222(5), 321–6.
- Liu, S., Joseph, K. S., Lisonkova, S., Rouleau, J., Van den Hof, M., Sauve, R. & Kramer, M. S. (2013 August). Association between maternal chronic conditions and congenital heart defects: a population-based cohort study. *Circulation*, 128(6), 583–9.

- Lujan, M. E., Chizen, D. R. & Pierson, R. A. (2008). Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: pitfalls and controversies. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada*, 30(8), 671–679.
- Lynch, A., McDuffie, R., Murphy, J., Faber, K., Leff, M. & Orleans, M. (2001). Assisted reproductive interventions and multiple birth. *Obstetrics & Gynecology*, 97(2), 195–200.
- MacNeill, S., Dodds, L., Hamilton, D. C., Armson, B. A. & VandenHof, M. (2001). Rates and risk factors for recurrence of gestational diabetes. *Diabetes Care*, 24(4), 659–662.
- Macor, Ruggeri, Mazzonetto, Federspil, Cobelli & Vettor. (1997). Visceral adipose tissue impairs insulin secretion and insulin sensitivity but not energy expenditure in obesity. *Metabolism*, 46(2), 7.
- Major, C. A., DeVeciana, M., Weeks, J. & Morgan, M. A. (1998). Recurrence of gestational diabetes: Who is at risk? *American journal of obstetrics and gynecology*, 179(4), 1038–1042.
- Maman, E., Lunenfeld, E., Levy, A., Vardi, H. & Potashnik, G. (1998). Obstetric outcome of singleton pregnancies conceived by in vitro fertilization and ovulation induction compared with those conceived spontaneously. *Fertility and sterility*, 70(2), 240–245.
- March, W. A., Moore, V. M., Willson, K. J., Phillips, D. I. W., Norman, R. J. & Davies, M. J. (2010). The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Human Reproduction*, 25(2), 544–551.
- Mathiesen, E. R., Hod, M., Ivanisevic, M., Garcia, S. D., Brøndsted, L., Jovanovic, L. B., ... McCance, D. R. (2012). Maternal Efficacy and Safety Outcomes in a Randomized, Controlled Trial Comparing Insulin Detemir With NPH Insulin in 310 Pregnant Women With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 35(10), 2012–2017.
- Mathiesen, E. R., Kinsley, B., Amiel, S. A., Heller, S., McCance, D. R., Duran, S., ... Insulin Aspart Pregnancy Study Group. (2007). Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. *Diabetes Care*, 30(4), 771–776.
- Matsuda, M. & DeFronzo, R. A. (1999 September). Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes care*, 22(9), 1462–70.
- Mauricio, D., Balsells, M., Morales, J., Corcoy, R., Puig-Domingo, M. & De Leiva, A. (1996). Islet cell autoimmunity in women with gestational diabetes and risk of



- progression to insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes/metabolism reviews*, 12(4), 275–285.
- Mayer, A., Lunenfeld, E., Wiznitzer, A., Har-Vardi, I., Bentov, Y. & Levitas, E. (2005). Increased prevalence of gestational diabetes mellitus in in vitro fertilization pregnancies inadvertently conceived during treatment with long-acting triptorelin acetate. *Fertility and sterility*, 84(3), 4.
- Menon, R. (2008 Januar). Spontaneous preterm birth, a clinical dilemma: etiologic, pathophysiologic and genetic heterogeneities and racial disparity. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 87(6), 590–600.
- Mensink, G. B. M., Schienkiewitz, A., Haftenberger, M., Lampert, T., Ziese, T. & Scheidt-Nave, C. (2013). Overweight and obesity in Germany. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 56(5-6), 786–794.
- Metzger, B. E. (2007). Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus.
- Metzger, B. E. (2010). International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care*, 33(3), 676–682.
- Metzger, B. E. & Coustan, D. R. (1998 August). Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes care*, 21 Suppl 2, B161–7.
- Metzger, B. E., Lowe, L. P., Dyer, A. R., Trimble, E. R., Chaovarindr, U., Coustan, D. R., ... Sacks, D. A. (2008 Mai). Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *The New England journal of medicine*, 358(19), 1991–2002.
- Mikola, M., Hiilesmaa, V., Halttunen, M., Suhonen, L. & Tiitinen, A. (2001). Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome. *Human Reproduction*, 16(2), 226–229.
- Miller, H. C. (1946). The effect of diabetic and prediabetic pregnancies on the fetus and newborn infant. *Journal of Pediatrics*, 29(4), 455–461.
- Mintz, D. H., Skyler, J. S. & Chez, R. A. (1978). Diabetes mellitus and pregnancy. *Diabetes Care*, 1(1), 49–63.
- Moggetti, P., Castello, R., Negri, C., Tosi, F., Spiazzi, G. G., Brun, E., ... Muggeo, M. (1996). Insulin infusion amplifies 17 alpha-hydroxycorticosteroid intermediates response to adrenocorticotropin in hyperandrogenic women: apparent relative impairment of 17,20-lyase activity. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81(3), 881–886.

- Moley, K. H. (1999 Januar). Diabetes and preimplantation events of embryogenesis. *Seminars in reproductive endocrinology*, 17(2), 137–51.
- Moley, K. H., Chi, M. M., Knudson, C. M., Korsmeyer, S. J. & Mueckler, M. M. (1998 Dezember). Hyperglycemia induces apoptosis in pre-implantation embryos through cell death effector pathways. *Nature medicine*, 4(12), 1421–4.
- Moore, L., Bradlee, M. L., Singer, M. R., Rothman, K. J. & Milunsky, A. A. (2002). Chromosomal anomalies among the offspring of women with gestational diabetes. *American Journal of Epidemiology*, 155(8), 719–724.
- Moses, R. G., Shand, J. L. & Tapsell, L. C. (1997). The recurrence of gestational diabetes: could dietary differences in fat intake be an explanation? *Diabetes Care*, 20(11), 1647–1650.
- Moshe Hod, M. D., Jovanovic, L. B., Di Renzo, G. C. & De Leiva, A. (2008). *Textbook of diabetes and pregnancy*. Informa HealthCare.
- Muglia, L. J. & Katz, M. (2010 Februar). The enigma of spontaneous preterm birth. *The New England journal of medicine*, 362(6), 529–35.
- Murgia, C., Berria, R., Minerba, L., Mallocci, B., Daniele, C., Zedda, P., ... Melis, G. B. (2006 Juli). Gestational diabetes mellitus in Sardinia: results from an early, universal screening procedure. *Diabetes care*, 29(7), 1713–4.
- Nahum, G. G. & Huffaker, B. J. (1993). Racial differences in oral glucose screening test results: establishing race-specific criteria for abnormality in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 81(4), 517–522.
- Naylor, C. D., Sermer, M., Chen, E. & Sykora, K. (1996). Cesarean Delivery in Relation to Birth Weight and Gestational Glucose Tolerance Pathophysiology or Practice Style? *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 275(15), 1165–1170.
- Nestler, J. E. (2002). Should patients with polycystic ovarian syndrome be treated with metformin?: an enthusiastic endorsement. *Human Reproduction*, 17(8), 1950–1953.
- Nestler, J. E., Powers, L. P., Matt, D. W., Steingold, K. A., Plymate, S. R., Rittmaster, R. S., ... Blackard, W. G. (1991). A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 72(1), 83–89.
- Nicholson, W., Bolen, S., Witkop, C. T., Neale, D., Wilson, L. & Bass, E. B. (2009). Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes: a systematic review. *Obstetrics & Gynecology*, 113(1), 193–205.

- Ornoy, A., Ratzon, N., Greenbaum, C., Wolf, A. & Dulitzky, M. (2001). School-age children born to diabetic mothers and to mothers with gestational diabetes exhibit a high rate of inattention and fine and gross motor impairment. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*, 14 Suppl 1, 681–689.
- O'Sullivan, J. B. (1961). Gestational diabetes. Unsuspected, asymptomatic diabetes in pregnancy. *N Engl J Med*, 264, 1082–1085.
- O'Sullivan, J. B., Charles, D., Mahan, C. M. & Dandrow, R. V. (1973). Gestational diabetes and perinatal mortality rate. *American journal of obstetrics and gynecology*, 116(7), 901–904.
- O'Sullivan, J. B. & Mahan, C. M. (1964). Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy.. *Diabetes*, 13, 278–285.
- Palomba, S., Orio, F., Falbo, A., Manguso, F., Russo, T., Cascella, T., ... Zullo, F. (2005 Juli). Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 90(7), 4068–74.
- Papageorghiou, A. T., Bakoulas, V., Sebire, N. J. & Nicolaides, K. H. (2008 Dezember). Intrauterine growth in multiple pregnancies in relation to fetal number, chorionicity and gestational age. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 32(7), 890–3.
- Pedersen, J. (1952). Diabetes and pregnancy; blood sugar of newborn infants during fasting and glucose administration. *Nordisk medicin*, 47(30), 1049.
- Pedersen, J. & Pedersen, L. M. (1965). Prognosis of the outcome of pregnancies in diabetics. A new classification. *Acta endocrinologica*, 50(1), 70–78.
- Pittaway, D. E. & Wentz, A. C. (1983 Dezember). Evaluation of the exponential rise of serum estradiol concentrations in human menopausal gonadotropin-induced cycles. *Fertility and sterility*, 40(6), 763–7.
- Radon, P. A., McMahon, M. J. & Meyer, W. R. (1999 August). Impaired glucose tolerance in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Obstetrics and gynecology*, 94(2), 194–7.
- Ratzon, N., Greenbaum, C., Dulitzky, M. & Ornoy, A. (2000 August). Comparison of the Motor Development of School-Age Children Born to Mothers with and without Diabetes Mellitus. *Physical & Occupational Therapy In Pediatrics*, 20(1), 43–57.

- Rauh-Hain, J. A., Rana, S., Tamez, H., Wang, A., Cohen, B., Cohen, A., ... Thadhani, R. (2009). Risk for developing gestational diabetes in women with twin pregnancies. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 22(4), 293–299.
- Reader, D. M. (2007). Medical nutrition therapy and lifestyle interventions. *Diabetes Care*, 30 Suppl 2, S188–93.
- Redline, R. W. (2007 Oktober). Villitis of unknown etiology: noninfectious chronic villitis in the placenta. *Human pathology*, 38(10), 1439–46.
- Reuss, M. L., Kline, J., Santos, R., Levin, B. & Timor-Tritsch, I. (1996). Age and the ovarian follicle pool assessed with transvaginal ultrasonography. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 174, 624–627.
- Riccardi, G. G., Vaccaro, O. O., Rivellesse, A. A., Pignatola, S. S., Tutino, L. L. & Mancini, M. M. (1985). Reproducibility of the new diagnostic criteria for impaired glucose tolerance. *American Journal of Epidemiology*, 121(3), 422–429.
- Rizzo, T. A., Dooley, S. L., Metzger, B. E., Cho, N. H., Ogata, E. S. & Silverman, B. L. (1995). Prenatal and perinatal influences on long-term psychomotor development in offspring of diabetic mothers. *YMOB*, 173(6), 1753–1758.
- Roshdy, H. M. (2010). The effects of Agnucaston and Metformin on the chromosomes of pregnant females and their embryos. *Nature and science*, 8.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome.
- Rowan, J. A., Hague, W. M., Gao, W., Battin, M. R., Moore, M. P. & Investigators, M. T. (2008). Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med*, 358(19), 2003–2015.
- Sacks, D. A., Abu-Fadil, S., Karten, G. J., Forsythe, A. B. & Hackett, J. R. (1987). Screening for gestational diabetes with the one-hour 50-g glucose test. *Obstetrics & Gynecology*, 70(1), 89–93.
- Saldana, T. M., Siega-Riz, A. M., Adair, L. S. & Suchindran, C. (2006). The relationship between pregnancy weight gain and glucose tolerance status among black and white women in central North Carolina. *American journal of obstetrics and gynecology*, 195(6), 1629–1635.
- Salzberger, M. M. & Liban, E. E. (1975). Diabetes and antenatal fetal death. *Israel journal of medical sciences*, 11(6), 623–628.

- Schaefer-Graf, U. M. (2002). Clinical predictors for a high risk for the development of diabetes mellitus in the early puerperium in women with recent gestational diabetes mellitus. *American journal of obstetrics and gynecology*.
- Schaefer-Graf, U. M., Buchanan, T. A., Xiang, A., Songster, G., Montoro, M. N. & Kjos, S. L. (2000). Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. *YMOB*, 182(2), 313–320.
- Schaefer-Graf, U. & Vetter, K. (2002). Screening, Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes. *Der Gynäkologe*, 35(7), 652–660.
- Schwartz, D. B., Daoud, Y., Zazula, P., Goyert, G., Bronsteen, R., Wright, D. & Copes, J. (1999). Gestational diabetes mellitus: metabolic and blood glucose parameters in singleton versus twin pregnancies. *YMOB*, 181(4), 912–914.
- Shah, B. R., Retnakaran, R. & Booth, G. L. (2008). Increased Risk of Cardiovascular Disease in Young Women Following Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*.
- Shao, J., Catalano, P. M., Yamashita, H., Ruyter, I., Smith, S., Youngren, J. & Friedman, J. E. (2000). Decreased insulin receptor tyrosine kinase activity and plasma cell membrane glycoprotein-1 overexpression in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes mellitus (GDM): evidence for increased serine/threonine phosphorylation in pregnancy a. *Diabetes*, 49(4), 603–610.
- Silverman, B. L., Landsberg, L. & Metzger, B. E. (1993). Fetal hyperinsulinism in offspring of diabetic mothers. Association with the subsequent development of childhood obesity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 699, 36–45.
- Silverman, B. L., Metzger, B. E., Cho, N. H. & Loeb, C. A. (1995). Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. Relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes Care*, 18(5), 611–617.
- Sivan, E., Chen, X., Homko, C. J., Reece, E. A. & Boden, G. (1997). Longitudinal study of carbohydrate metabolism in healthy obese pregnant women. *Diabetes Care*, 20(9), 1470–1475.
- Slattery, M. M. & Morrison, J. J. (2002 November). Preterm delivery. *Lancet*, 360(9344), 1489–97.
- Speiser, P. W., Serrat, J., New, M. I. & Gertner, J. M. (1992). Insulin insensitivity in adrenal hyperplasia due to nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 75(6), 1421–1424.


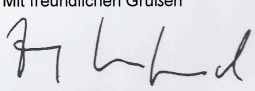
- Spong, C., Guillermo, L., Kuboshige, J. & Cabalum, T. (2008). Recurrence of Gestational Diabetes Mellitus: Identification of Risk Factors. *American Journal of Perinatology*, 15(01), 29–33.
- Sridhar, S. B., Darbinian, J., Ehrlich, S. F., Markman, M. A., Gunderson, E. P., Ferrara, A. & Hedderson, M. M. (2014 September). Maternal gestational weight gain and offspring risk for childhood overweight or obesity. *American journal of obstetrics and gynecology*, 211(3), 259.e1–8.
- Statistisches Bundesamt. (2012). *Geburten in Deutschland*. Statistisches Bundesamt. Wiesbaden.
- Stepito, N. K., Cassar, S., Joham, A. E., Hutchison, S. K., Harrison, C. L., Goldstein, R. F. & Teede, H. J. (2013). Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp. *Human Reproduction*, 28(3), 777–784.
- Stojnic, J., Radunovic, N., Jeremic, K., Kotlica, B. K., Mitrovic, M. & Tulic, I. (2013 Januar). Perinatal outcome of singleton pregnancies following in vitro fertilization. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*, 40(2), 277–83.
- Sweet, I. R., Gilbert, M., Maloney, E., Hockenbery, D. M., Schwartz, M. W. & Kim, F. (2009 Mai). Endothelial inflammation induced by excess glucose is associated with cytosolic glucose 6-phosphate but not increased mitochondrial respiration. *Diabetologia*, 52(5), 921–31.
- Tamás, G. & Kerényi, Z. (2001). Gestational diabetes: current aspects on pathogenesis and treatment. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 109 Suppl, S400–11.
- Tanner, K., Sabrine, N. & Wren, C. (2005 Dezember). Cardiovascular malformations among preterm infants. *Pediatrics*, 116(6), e833–8.
- Tararbit, K., Houyel, L., Bonnet, D., De Vigan, C., Lelong, N., Goffinet, F. & Khoshnood, B. (2011 Februar). Risk of congenital heart defects associated with assisted reproductive technologies: a population-based evaluation. *European heart journal*, 32(4), 500–8.
- Tehrani, F. R., Simbar, M., Tohidi, M., Hosseinpanah, F. & Azizi, F. (2011 Januar). The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample of Iranian population: Iranian PCOS prevalence study. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 9, 39.
- Touger, L., Looker, H. C., Krakoff, J., Lindsay, R. S., Cook, V. & Knowler, W. C. (2005). Early growth in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care*, 28(3), 585–589.

- Urman, B., Sarac, E., Dogan, L. & Gurgan, T. (1997 August). Pregnancy in infertile PCOD patients. Complications and outcome. *The Journal of reproductive medicine*, 42(8), 501–5.
- Vega, J., Sáez, G., Smith, M., Agurto, M. & Morris, N. M. (1993 Oktober). Risk factors for low birth weight and intrauterine growth retardation in Santiago, Chile. *Revista médica de Chile*, 121(10), 1210–9.
- Vélez, M. P., Santos, I. S., Matijasevich, A., Gigante, D., Gonçalves, H., Barros, F. C. & Victora, C. G. (2009 August). Maternal low birth weight and adverse perinatal outcomes: the 1982 Pelotas Birth Cohort Study, Brazil. *Revista panamericana de salud pública = Pan American journal of public health*, 26(2), 112–9.
- Vink, J. Y., Poggi, S. H., Ghidini, A. & Spong, C. Y. (2006 September). Amniotic fluid index and birth weight: is there a relationship in diabetics with poor glycemic control? *American journal of obstetrics and gynecology*, 195(3), 848–50.
- Vohr, B. R. & Boney, C. M. (2008). Gestational diabetes: the forerunner for the development of maternal and childhood obesity and metabolic syndrome? *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 21(3), 149–157.
- von Dadelszen, P., Ornstein, M. P., Bull, S. B., Logan, A. G., Koren, G. & Magee, L. A. (2000 Januar). Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet*, 355(9198), 87–92.
- Wang, X.-x., Luan, C.-x., Zhang, W. & Hu, S.-m. (2012 Oktober). Pregnancy outcomes of in vitro fertilization and embryo transfer in infertile women with polycystic ovarian syndrome. *Zhonghua fu chan ke za zhi*, 47(10), 730–3.
- Weiss, P. A., Hofmann, H. M., Winter, R. R., Lichtenegger, W., Pürstner, P. & Haas, J. (1986). Diagnosis and treatment of gestational diabetes according to amniotic fluid insulin levels. *Archives of gynecology*, 239(2), 81–91.
- Weiss, P. A., Walcher, W. & Scholz, H. S. (1999). Der vernachlässigte Gestationsdiabetes: Risiken und Folgen. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 59(11), 535–544.
- Weiss, U., Cervar, M., Puerstner, P., Schmut, O., Haas, J., Mauschwitz, R., ... Desoye, G. (2001 Februar). Hyperglycaemia in vitro alters the proliferation and mitochondrial activity of the choriocarcinoma cell lines BeWo, JAR and JEG-3 as models for human first-trimester trophoblast. *Diabetologia*, 44(2), 209–19.
- WHO. (1977). WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause

- of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 56(3), 247–253.
- Wilkerson, H. L. & Remein, Q. R. (1957). Studies of abnormal carbohydrate metabolism in pregnancy; the significance of impaired glucose tolerance. *Diabetes*, 6(4), 324–9.
- Williams, R. L., Creasy, R. K., Cunningham, G. C., Hawes, W. E., Norris, F. D. & Tashiro, M. (1982 Mai). Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstetrics and gynecology*, 59(5), 624–32.
- Willis, D., Mason, H., Gilling-Smith, C. & Franks, S. (1996). Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81(1), 302–309.
- Witchel, S. F. (2006). Puberty and polycystic ovary syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 254–255, 8.
- World Health Organization. (1992). *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th revision.*
- Xiang, A. H., Peters, R. K., Trigo, E., Kjos, S. L., Lee, W. P. & Buchanan, T. A. (1999 April). Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes*, 48(4), 848–54.
- Yogev, Y., Xenakis, E. M. J. & Langer, O. (2004). ScienceDirect.com - American Journal of Obstetrics and Gynecology - The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: The impact of glycemic control. *American journal of obstetrics and gynecology*.
- Zuurbier, C. J., Demirci, C., Koeman, A., Vink, H. & Ince, C. (2005 Oktober). Short-term hyperglycemia increases endothelial glycocalyx permeability and acutely decreases lineal density of capillaries with flowing red blood cells. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 99(4), 1471–6.



# Stellungnahme der Ethikkommission

	<b>Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer</b>	
<small>Ethik-Kommission der BLÄK · Mühlbaurstraße 16 · 81677 München</small>		<b>EINGEGANG</b> <b>12. Okt. 2009</b>
Frau PD Dr. med. Monika Bals-Pratsch Kinderwunschzentrum Regensburg Hemauer Str. 1 93047 Regensburg		Telefon: 089 4147-283 Fax: 089 4147-334 E-Mail: <a href="mailto:ethikkommission@blaek.de">ethikkommission@blaek.de</a>  Unser Zeichen: Dr. Hen/h Ihre Zeichen: Ihr Schreiben vom: 14.08.2009 und 28.08.2009  07.10.2009
<b>Off-Label-Use von Metformin präkonzeptionell bei Patientinnen mit Risiko für Gestationsdiabetes</b> Unser Zeichen: 2009-096		
<p>Sehr geehrte Frau Dr. Bals-Pratsch,</p> <p>besten Dank für Ihre Anfrage vom 14.08.2009 und Ihre ergänzenden Informationen mit Schreiben vom 28.08.2009 mit der Bitte um eine Stellungnahme zur ethischen Unbedenklichkeit dieses Projektes.</p> <p>Da in Ihrem Zentrum ein routinemäßiger off-label-use von Metformin bereits stattgefunden hat, kann die Ethikkommission diese Intervention nicht mehr rückwirkend beraten. Bei dieser Gelegenheit weisen wir darauf hin, dass das systemische Auswerten eines off-label-uses als Umgehung des § 40 AMG verstanden werden könnte.</p> <p>Wir verstehen Ihr Schreiben allerdings so, dass sie jetzt retrospektiv die bereits im Rahmen Ihrer Therapie erhobenen Daten auswerten und publizieren möchten und für diese systematische Datenanalyse für die Publikation die ethische Unbedenklichkeit seitens der Ethikkommission benötigen.</p> <p>Gerne kann ich Ihnen bescheinigen, dass ich gegen die Auswertung der vorhandenen Daten und die anonymisierte Veröffentlichung keine ethischen Bedenken sehe.</p> <p>Vorsorglich weise ich allerdings darauf hin, dass auch bei einer positiven Beurteilung Ihres Vorhabens die ärztliche und juristische Verantwortung für die Verantwortung des Projektes uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern verbleibt.</p> <p>Für Ihre Untersuchungen wünsche ich Ihnen viel Erfolg.</p> <p>Mit freundlichen Grüßen</p>  <p>Prof. Dr. med. Joerg Hasford Vorsitzender der Ethik-Kommission</p> <p>Die Ethik-Kommission ist bei der BLÄK eingerichtet. § 13a Satzung der Bayerischen Landesärztekammer und Art. 29a GDVG.</p> <p>Bayerische Landesärztekammer Körperschaft des öffentlichen Rechts Mühlbaurstraße 16 81677 München Telefon 089 4147-0 <a href="http://www.blaek.de">www.blaek.de</a></p> <p>Am besten erreichen Sie die BLÄK telefonisch montags bis donnerstags von 9.00 bis 15.30 Uhr und freitags von 9.00 bis 12.00 Uhr</p> <p>Bayerische Landesbank München BLZ 700 500 00 · Konto 24 801 IBAN DE 19 7005 0000 0000 0248 01 BIC : BYLADEMM</p>		



# Lebenslauf

## Zu meiner Person

Geboren 15.02.1986 in Bamenda, Kamerun

Familienstand ledig

## Derzeitiger Arbeitgeber

2012 - Assistenzärztin in der Klinik für Anästhesie des Klinikums Passau, Leiter: Dr. med. Johann Nußer

## Studium der Humanmedizin

2004 – 2005 Deutsche Sprachprüfung für den Hochschulzugang (DSH) an der Universität Regensburg

2005 – 2007 vorklinischer Studienabschnitt an der Universität Regensburg

2008 – 2012 klinischer Studienabschnitt an der Universität Regensburg

## Schulbildung

1990 – 1996 St. John's Primary School Bamenda, Kamerun

1996 – 2001 G.C.E. Ordinary Level Certificate, St. Bede's College, Ashing-kom, Kamerun

2001 – 2003 G.C.E. Advanced Level, St. Bede's College, Ashing-kom, Kamerun



# Danksagung

Mein Dank gilt Prof. Bals-Pratsch dafür, dass ich im Fachgebiet Frauenheilkunde und Geburtshilfe an dem Universitätsklinikum Regensburg promovieren durfte. Ganz besonders möchte ich mich für die Überlassung des Themas und die sehr gute und geduldige Betreuung bedanken. Ich konnte Sie jederzeit um Rat fragen, die Unterstützung und Kommentare waren stets konstruktiv und hilfreich.

Ich möchte mich von tiefstem Herzen bei Lukas und Wolfgang Beyer für die konstruktive Kritik und das Korrekturlesen der Doktorarbeit bedanken. Sie standen mir immer beratend zur Seite und haben mir stets Mut zugesprochen, die Arbeit erfolgreich zum Abschluss zu bringen.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Eltern, ohne die ein Schulabschluss und ein Studium für mich niemals möglich gewesen wären. Mein Vater Dr. F. K. Ngwang Gumne, der bis heute mein großes Vorbild ist, stand mir immer liebevoll und beratend zur Seite. Ihm verdanke ich die Motivation und die Kraft, welche für den Erfolg meiner Promotion notwendig war.